Die Beeinflussung der Thrombozyten-Aggregation durch Anturano im Vergleich zu Colfarit

– Untersuchung bei Patienten mit und ohne Marcumar –

vorgelegt von

Ingrid Dülp-Gollasch

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0046

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Nepomuk Zöllner

Die Beeinflussung der Thrombozyten-Aggregation durch Anturano im Vergleich zu Colfarit

– Untersuchung bei Patienten mit und ohne Marcumar –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingrid Dülp-Gollasch

aus

Bamberg

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Hans Heß
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Nepomuk Zöllner
Dekan:	Professor Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	26. Juli 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Mutter

INHALTSÜBERSICHT

EINLEITUNG 3

1. Teil: AUFGABENSTELLUNG 3
   1. Ziel der Untersuchung 3
   2. Inhalt der Untersuchung 4
   3. Grenzen der Untersuchung 4

2. Teil: AGGREGATIONSGESCHEHEN 4
   1. Feinstruktur der Thrombozyten 5
   2. Manifestation der Thrombozytenfunktionen. 5
   3. Reizfaktoren 7
   4. Viskosität und Aggregation 7
   5. Medikamentöse Beeinflussung der Aggregation 9

3. Teil: UNTERSUCHUNGSRELEVANTE MEDIKAMENTE 11
   1. Colfarit 11
   2. Anturano 14
   3. Marcumar 17

4. Teil: ANGEWANDTE MESSUNGEN 18
   1. Blutplättchen-Agglutinations-Test (PAT).. 19
   2. Harnsäure 21
   3. Viskosität 22
   4. Hämatokrit 23
   5. Thromboplastin- bzw. Prothrombinzeit nach Quick 23
   6. Blutentnahme 24
   7. Patientenauswahl 26

5. Teil: MESSERGEBNISSE 28
   1. Ergebnisgliederung 28
   2. Statistische Hilfsmittel 29
   3. Tabellen und Diagramme 31

4. Entwicklung der Meßwerte 62
PAT - Stufen 62
Prothrombinzeit nach Quick 63
Harnsäure 64
Viskosität 65
Hämatokrit 66
Diagramme 66
5. Nebenwirkungen der Testmedikamente 67

6. Teil: DISKUSSION 67
Vergleich Anturano und Colfarit 72
Therapeutische Konsequenzen 79

ZUSAMMENFASSUNG 83

LITERATURVERZEICHNIS I

LEBENSLAUF XV

EINLEITUNG

Der Problemkreis um die obliterierenden Angiopathien gehört zu den Schwerpunkten der wissenschaftlichen Forschung an der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Auch die vorliegende Arbeit reiht sich ein in den Rahmen dieses Forschungsgebietes. Gegenstand der Untersuchung ist die pharmakologische Beeinflussung der Thrombozyten durch bestimmte Medikamente.

1. Teil: AUFGABENSTELLUNG

1. Ziel der Untersuchung

Wegen der ihm eigenen urikosurischen Wirkung behandelt man mit dem Sulfinpyrazon Anturano bereits seit langem Zustände chronischer Gicht im anfallfreien Intervall. Aus Kanada und den Vereinigten Staaten von Nordamerika liegen jüngere Untersuchungen vor, die über einen Einfluß dieses Gichtmittels auf die Ökonomie der Thrombozyten berichten. Anturano verlängert ihre Überlebenszeit, reduziert ihren Turnover und verringert ihre Adhäsivität. Diese thrombozytenbezogenen Beobachtungen lassen die Frage aufkommen, ob das Gichtmittel Anturano auch zur Prophylaxe obliterierender Angiopathien, insbesondere bei Zuständen rezidivierender Thrombose nutzbar gemacht werden kann. Daher war zu prüfen, ob Anturano die Aggregation der Thrombozyten hemmt. Hierbei mußte der Umstand berücksichtigt werden, daß die betroffenen Patienten häufig mit Antikoagulantien behandelt werden. Es interessierte auch die Verträglichkeit von Anturano mit dem Antikoagulantium Marcumar.

2. Inhalt der Untersuchung

Inhaltlich geht es in der vorliegenden Untersuchung allein darum, mit empirischen Methoden die Auswirkungen von Anturano auf die Aggregation der Thrombozyten zu erkunden. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen eines Kleinversuchs an ambulanten Patienten Anturano auf der Grundlage des von Breddin (8) entwickelten Blutplättchen-Agglutinations-Tests (PAT) mit der bereits als aggregationshemmend bekannten Azetylsalizylsäure (ASS) verglichen. Wegen des Zusammenspiels der Blutplättchen mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren und im Hinblick auf die Abhängigkeit des Aggregationsgeschehens von der Strömungsdynamik des Blutes konnte auf gleichzeitige Messungen der Viskosität, des Hämatokrit und der Prothrombinzeit nicht verzichtet werden. Um etwaige Beziehungen zwischen der urikosurischen Wirkung von Anturano und der Aggregationsneigung der Thrombozyten sichtbar zu machen, erschienen auch Messungen des Harnsäurespiegels angezeigt. Die jeweiligen Meßergebnisse waren auf ihre statistische Relevanz hin auszuwerten.

3. Grenzen der Untersuchung

Aus einem Kleinversuch an verhältnismäßig wenigen ambulanten Patienten kann trotz statistischer Auswertung kein abschließendes Urteil erwartet werden. Die Untersuchung soll von vornherein nur einen allerersten Aufschluß über die mögliche Eignung von Anturano als Blutplättchenaggregationshemmer geben. Das Untersuchungsziel ist schon dann erreicht, wenn sich entweder die Untauglichkeit von Anturano erweist oder aber Anturano Wirkungen zeigt, die weitere Untersuchungen in größerem Rahmen rechtfertigen.

2. Teil: AGGREGATIONSGESCHEHEN

Aggregation ist das Aneinanderlagern von Thrombozyten. Dieser Vorgang kann reversibel sein; er kann auch zu irrever-

siblen Verschmelzungen führen und dann mit dem Struktur- und Funktionsverlust der Thrombozyten verbunden sein.

Eine Untersuchung, ob diese Vorgänge pharmakologisch beeinflußbar sind, macht es erforderlich, auf den Multikausalkomplex der Thrombozytenaggregation einzugehen.

1. Feinstruktur der Thrombozyten

Mit seinem Durchmesser von 1-2 µm ist der Thrombozyt - eine Struktur ohne Zellkern - unter dem Lichtmikroskop ein relativ unergiebiges Objekt. Erst das Elektronenmikroskop vermittelt nähere Erkenntnisse über seine Feinstruktur. Die zytoplasmatische Matrix des Thrombozyten wird von einer 70 - 90 Å dünnen Membran umgeben. Diese Membran ist ihrerseits in einen 150 bis 250 Å dünnen Mantel eingehüllt, der aus Proteinen und schwefelsäurehaltigen Mucopolysacchariden besteht. Mustard (60) schreibt diesem "aufgelockerten Überwurf" schnelle Veränderungen bei der Adhäsion der Thrombozyten zu. Die Proteine dieser äußersten Schicht sollen auch mit einigen Gerinnungsfaktoren des Plasmas identisch sein (61, 43). Während die Anwesenheit von Lysosomen und Ribosomen umstritten ist (79, 52), enthält der Thrombozyt mit Sicherheit zahlreiche Organellen (Mitochondrien, Granula, Mikrotubuli, Lipideinschlüsse, Überbleibsel des Golgi-Apparats, Vesikel und Vakuolen), die für das funktionelle Verhalten der Blutplättchen relevant sind (44, 14). Die Thrombozyten sind Speicherorgane für eine Reihe wichtiger pharmakologischer und physiologischer Stoffe. Ihre einzelnen Inhaltsstoffe sind unabdingbare Voraussetzungen unter anderem für den physiologischen Wundverschluß. Hier sind zu nennen die plättcheneigenen Gerinnungsfaktoren und das Adenosindiphosphat, ADP.

2. Manifestation der Thrombozytenfunktionen

Im Ruhezustand verspürt der Thrombozyt, morphologisch ein ellipsoides Gebilde, keinerlei Neigung, sich mit seinesgleichen zusammenzulagern und auf diese Weise zum Aufbau eines Thrombus beizutragen. Unter dem Einfluß bestimmter Reize neh-

men die Thrombozyten jedoch Kugelform an und bilden Pseudopodien aus. In diesem Reizstadium werden Thrombozyten "klebrig" und sind bereit, sowohl untereinander wie auch mit Kollagen, Latex-Partikeln und Gammaglobulin-bedeckten Oberflächen in Kontakt zu treten. Diese Kontaktneigung der gereizten Thrombozyten spielt einerseits eine zentrale Rolle beim physiologischen Wundverschluß; sie kann den Organismus beispielsweise vor einem Blutungszwischenfall bewahren. Die Aktivität der Thrombozyten kann andererseits aber auch verhängnisvolle Auswirkungen haben, wenn sie das Vorstadium für das Krankheitsgeschehen der obliterierenden Angiopathien ist.

Erster Schritt und nach Hess (38) das zentrale Geschehen der formalen Pathogenese des Krankheitsbildes der obliterierenden Angiopathien ist das Adhäsivwerden eines gereizten Thrombus an der Gefäßwand. Das Anheften von Thrombozyten an sich bietende Oberflächen (Adhäsion) ist die Vorbedingung für ihr späteres Zusammenlagern untereinander. Die Adhäsion klebriger Thrombozyten ist gleichsam das Baugerüst, mit dessen Hilfe der primäre Blutpfropfen konstruiert wird. Die Thrombozytenaggregation kommt dadurch zustande, daß sich Blutplättchen aus dem strömenden Blut an andere Blutplättchen anlagern, die sich ihrerseits bereits an einer Oberfläche angeheftet haben.

Die Aktivität des Knochenmarks und der Megakaryozyten, deren Abkömmling der Thrombozyt ist, bestimmt die Anzahl und das Alter der Thrombozyten. Hess (37) spricht von Minus- und Plusvarianten, wobei die letzteren Voraussetzung für die unphysiologische Thrombenentstehung sind. O' Brien (66) fand heraus, daß bei einer gestörten Plättchenökonomie - also einem erhöhten Turnover und einer verringerten Überlebenszeit - große und voluminöse Thrombozyten in der Blutbahn sind, die leichter reizbar sind als ältere Plättchen. Auch Mc Donald (55) wies eine direkte proportionale Abhängigkeit zwischen Plättchenalter und Plättchengröße nach.

3. Reizfaktoren

Bei der Aggregation setzen die Thrombozyten aus ihren Organellen und Membranen Stoffe frei, von denen einige ihrerseits auf die Aggregation zurückwirken, insbesondere biologisch aktive Amine und ADP (42, 60, 6). ADP ist als Schlüsselsubstanz der Blutplättchen-Aggregation nachgewiesen und an erster Stelle der auslösenden Reizfaktoren zu nennen. Weitere Faktoren, die Blutplättchen zur Aggregation und Freisetzungsreaktion anregen, sind Thrombin, Kollagen, Trypsin, Gammaglobulin, Adrenalin, Endotoxine und Antigen-Antikörper-Komplexe, Harnsäurekristalle, langkettige, ungesättigte Fettsäuren, Fibrinogen-Abbauprodukte, Serotonin (60).

4. Viskosität und Aggregation

Die rheologischen Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Viskosität und einer erhöhten Aggregationsneigung der Blutplättchen sind unter anderem von Hess (38) und Dintenfass (20) beschrieben. Unter den Bedingungen einer erhöhten Viskosität und einer abnehmenden Strömungsgeschwindigkeit können die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) leichter reversibel aggregieren. Die Blutplättchen sind in der Nähe der Gefäßwand hohen Schubspannungen ausgesetzt. Je höher die Schubspannungen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich Thromben bilden können. Nimmt die Viskosität noch weiter zu, so steigen auch die Schubspannungen weiter an. Diese rheologischen Überlegungen decken sich mit erhöhten Viskositätswerten, die zahlreiche Autoren (21, 19, 18, 54, 78) bei Patienten mit arteriellen und venösen Thromben und bei Herzinfarktpatienten gefunden haben.

Das Einwirken der plasmatischen Gerinnungsfaktoren auf die Thrombozyten ist noch nicht bis ins letzte aufgeklärt. Vor allem die Rolle des Fibrinogens ist rätselhaft (3, 24, 89). Die Thrombozyten enthalten sowohl in ihrem Innern als auch

an ihrer Oberfläche Fibrinogen (60). Ob dieses plättchen-eigene Fibrinogen gegen das Plasmafibrinogen ausgetauscht wird, ja welche Rolle ihm überhaupt zufällt, ist unbekannt. Eine Plasma-Fibrinogenkonzentration von 200 bis 400 mg % gilt als Normbereich. Klinische Befunde von Gordon (31) und Dormandy (22) ergeben, daß zu hohe Fibrinogenwerte mit einer erhöhten Viskosität einhergehen und die Prognose nach einem Herzinfarkt und bei claudicatio intermittens verschlechtern. Zucker und Borelli (100) sowie Hess (38) vertreten die Meinung, daß Thrombin (wie bereits bei den Reizfaktoren für die Freisetzungsreaktion erwähnt) durch seinen direkten Einfluß auf die Thrombozyten die Viskosität verändert.

Eine lineare Beziehung zwischen einem Hämatokrit von 40 - 55 % und der Blutviskosität hat Bollinger (5) beschrieben. Bei einem Hämatokrit von mehr als 55 % steigt die Viskosität mit zunehmendem Hämatokrit exponentiell an. Ein erhöhter Hämatokrit ist Voraussetzung für die Aggregation der Erythrozyten. Es ist denkbar, daß ein erhöhter Hämatokrit indirekt durch die Steigerung der Viskosität die Thrombozyten-Aggregation fördert.

Auch der Harnsäurespiegel des Bluts, der im Rahmen dieser Arbeit wegen der urikosurischen Wirkung des Testmedikaments Anturano besonders interessiert, hat nach Hess (40) Einfluß auf die Viskosität. Bei einem Harnsäurewert von mehr als 6,0 mg % zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Viskosität.

Im arteriellen System herrschen wesentlich höhere Schubspannungen und damit Viskositäten als im venösen System. Aus diesen unterschiedlichen Strömungsbedingungen erklärt sich die voneinander abweichende Struktur der venösen und arteriellen Thromben. Die Blutplättchen, die ja besonders durch hohe Schubspannungen zur Aggregation verleitet werden, sind Hauptbestandteil der arteriellen Thromben. Unter den Bedingungen der wesentlich geringeren Schubspannungen im venösen System entstehen Thromben, die in einem Fibringerüst zwar auch Blutplättchen, aber nicht in der Überzahl, sondern vermischt mit

sämtlichen geformten Bestandteilen des Blutes enthalten. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren spielen bei den venöser Thromben eine große Rolle. Der Unterschied der Thromben im arteriellen und venösen System hat Konsequenzen für die Therapie.

Bei der Prophylaxe der rezidivierenden Gerinnungsthromben des venösen Systems werden seit mehr als 30 Jahren die indirekten Antikoagulantien vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Hirsh (41) spricht den Antikoagulantien aber nur Randeffekt bei der Bekämpfung der arteriellen Blutplättchen-Thromben zu. Auch Didisheim (16) verweist auf Therapieprobleme, soweit das arterielle System betroffen ist. Hess (39) dagegen konnte statistisch signifikante Erfolge mit der Antikoagulantientherapie im arteriellen System nachweisen.

Während die Antikoagulantien am einen Kardinalpunkt des Thrombosegeschehens ansetzen, nämlich an der plasmatischen Gerinnung, beeinflussen die Aggregationshemmer den zweiten Kardinalpunkt, nämlich die Blutplättchen selbst. Das Bemühen, Aggregationshemmer in die Therapie einzuführen, wird erschwert durch den Umstand, daß man zwar die Einzelfaktoren kennt, die bei der Aggregation beteiligt sind, ihr Zusammenspiel aber noch ein ungelöstes Rätsel ist.

5. Medikamentöse Beeinflussung der Aggregation

Medikamente, die eine Aggregation verhindern können, teilt Castaldi (11) in zwei Gruppen:

1. solche, die nur in vitro wirksam sind oder mit großen Gefahren für den menschlichen Organismus verbunden wären,

2. solche, die nachweislich in vivo wirksam sind und in therapeutischen Dosen verabfolgt werden können.

Zu den ersteren, die mit bedenklichen Nebeneffekten behaftet sind, zählen Adenosin, tricyclische Antidepressiva, Lokalanästhetika, Äthanol und Phenothiazine. Zu der zweiten Gruppe zählen die im angloamerikanischen Sprachgebrauch als "Antiinflammatoria" bezeichneten entzündungshemmenden Medikamente. Eine kurze Darstellung der in der Literatur veröffentlichten Hypothesen zur Wirkungsweise der Antiinflammatoria vom Nicht-Steroid-Typ ist notwendig, weil das im Rahmen der Arbeit zu untersuchende Medikament Anturano von einem entzündungshemmenden Mittel abstammt, wenn es auch selbst kaum entzündungshemmend wirkt. Das Vergleichs-Medikament Colfarit ist ein klassischer Entzündungshemmer.

Kalbhen (47), Brown (9), Seeman (75), Inglot (45) haben unabhängig voneinander herausgefunden, daß Antiinflammatoria Zellmembranen, besonders die der Erythrozyten, schützen und abdichten. Roubal (73) bestätigt diesen Effekt, indem er eine Korrelation zwischen dem aggregationshemmenden Effekt der Entzündungshemmer und der Stabilisierung der Zellmembran nachwies. Außerdem stellte er die Behauptung auf, daß ein vermindertes Thrombosegeschehen im Bereich der Mikrozirkulation beteiligt ist an dem global antiinflammatorischen Effekt dieser Drogen, mit anderen Worten, daß die Entzündungshemmung durch die Aggregationshemmung bedingt sei.

Zu einem ähnlichen Schluß kommt Zawilska (99), der vermutet, daß die Plättchen Prostaglandine bei der Aggregation freisetzen. Die Prostaglandine ihrerseits machen die Gefäßwände undicht und leiten den Vorgang der Exsudation von flüssigen und geformten Bestandteilen des Blutes in das benachbarte Gewebe ein. Nach Heilmeyer (36) ist dies der entscheidende Schritt der sekundären entzündlichen Gewebsalteration. Auch Migne (56) sucht das Bindeglied zwischen der Entzündung und der Plättchenaggregation in den Prostaglandinen.

Allerdings ist der Effekt der Prostaglandine auf die Blutplättchen umstritten. Mustard (60) nennt das Prostaglandin PGE_1 als einen der wirkungsvollsten Hemmer der Plättchenaggregation in vitro. Ein anderes Prostaglandin, das PGE_2, wird von Weeks (91) als Aggregationshemmer und von Migne als Aggregationsförderer charakterisiert. Glenn et al (29) haben bei Rattenblut herausgefunden, daß Stoffe, die eine akute Entzündung bewirken, auch die Plättchen dazu anregen, das PGF_{2a} freizusetzen. Diese Freisetzungsreaktion konnten sie durch Antiinflammatoria vom Nicht-Steroid-Typ verhindern.

Der Wirkungsmechanismus zwischen den Antiinflammatoria und den Plättchen ist also noch völlig unbekannt. Frappierend ist auch, daß die entzündungshemmenden Mittel von verschiedenster chemischer Struktur sind und doch den gleichen Effekt haben, nämlich die Aggregation der Plättchen zu vereiteln.

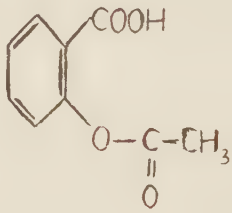
3. Teil: UNTERSUCHUNGSRELEVANTE MEDIKAMENTE

Das Antikoagulantium Marcumar, der Entzündungs- und Aggregationshemmer Colfarit und das Urikosurikum Anturano sind die drei Medikamente, die in der vorliegenden Untersuchung in Bezug auf die Aggregationsneigung der Thrombozyten und ihre gegenseitige Interferenz zu prüfen waren. Deshalb werden im folgenden diese Pharmaka vorgestellt. Im Rahmen der hierzu erforderlichen Beschreibung der pharmakologischen Wirkungsweisen ist über fremde Untersuchungsergebnisse mit Anturano und Colfarit zu berichten.

1. Colfarit

Unter dem Handelsnamen Colfarit vertreibt der Hersteller

(Bayer Leverkusen) ein entzündungs- und thrombozytenaggregationshemmendes Medikament zur Thrombose-Langzeitprophylaxe, dessen essentieller chemischer Wirkstoff die Azetylsalizylsäure (ASS) ist. ASS, ein Derivat der Salizylsäure, besitzt eine veresterte phenolische OH-Gruppe, der man weniger reizende Einflüsse auf die Magenschleimhaut zuschreibt als der Muttersubstanz. ASS hat folgende Strukturformel:



In vitro hemmt ASS die Aggregations- und Freisetzungsreaktion der Blutplättchen auch dann, wenn so starke Reizfaktoren wie Kollagen, Antigen-Antikörperkomplexe, Thrombin in niedrigen Dosen, Gammaglobulin, Adrenalin oder Endotoxine auf die Thrombozyten einwirken. Solange die Blutplättchen unter dem Einfluß der ASS stehen, setzen sie kein ADP frei. Allerdings vermag ASS nicht die durch plättchenfremdes ADP ausgelöste Aggregation zu bremsen (60, 65, 25, 94).

Al-Mondhiry (1) fand heraus, daß ASS die Thrombozyten azetyliert. Einen anderen biochemischen Mechanismus der Aggregationshemmung durch die ASS hält Breddin (7) für wahrscheinlich. Er markierte den Azetylanteil von ASS radioaktiv und beobachtete, daß dieser Molekülanteil an Globuline oder andere große Plasmaeiweiße gebunden wurde. 60 Minuten nach der oralen Gabe von ASS setzte die Proteinbindung ein

und zum gleichen Zeitpunkt war auch bereits eine aggregationshemmende Wirkung festzustellen. Die Proteinbindung ebenso wie der aggregationshemmende Effekt hielten für mehrere Tage an. Breddin nahm auf Grund seiner Beobachtungen an, daß der aggregationshemmende Effekt der ASS auf einer "Aktivierungshemmung" plättchenaggregierender Plasmafaktoren beruht. Yue und Mitarbeiter (96) glaubten die Ursache der ASS-Wirkung in einer Stoffwechselbeeinträchtigung der Blutplättchen gefunden zu haben. Da zur Freisetzungsreaktion Energie notwendig ist, schreiben diese Autoren der ASS einen Hemm-Effekt auf eine energieproduzierende Phosphorylierungsreaktion zu.

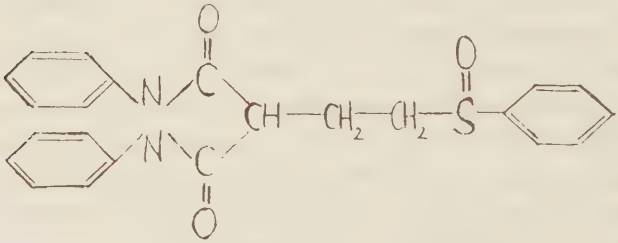
Zu einer anderen Auffassung über den Wirkungsmechanismus von ASS gelangten in getrennten Untersuchungen unabhängig voneinander O'Brien (65) und Weiss (94). ASS bleibt nur 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme unverändert im Serum. Danach wird es rasch metabolisiert. Die aggregationshemmende Wirkung hält aber 4 bis 7 Tage an. Aus dieser zeitlichen Diskrepanz folgern O'Brien und Weiss, daß die Plättchen bereits kurz nach der Einnahme durch ASS geschädigt werden, und zwar irreparabel. Bei diesem Thrombozyten-Defekt soll es sich entweder um einen Membran- oder einen Enzymschaden handeln.

Im klinischen Großversuch testete Breddin (7) 4 Jahre lang die Wirkung von Colfarit auf die Thrombozyten. Die Zahl der Versager, also der Patienten, die auf Colfarit keine verminderte Thrombozytenaggregationsneigung zeigten, lag zwischen 3 und 5 Prozent. Die Colfarit Tagesdosis war auf 1,5 g festgesetzt. Aufgrund seiner positiven Ergebnisse schlägt Breddin eine weitgesteckte Indikation für Colfarit als Aggregationshemmer vor: akute und chronische Thrombophlebitis, Phlebothrombosen (wenn Kontraindikation gegen Antikoagulantien besteht), prä- und postoperative Thromboseprophylaxe,

Prophylaxe des Koronarinfarkts.

2. Anturano

Als man die Abbauprodukte des entzündungshemmenden Mittels Phenylbutazon testete, fand man heraus, daß einer seiner Sulfoxid-Metaboliten außerordentlich starke urikosurische Wirkung besitzt (10). Dieser Metabolit ist das Sulfinpyrazon Anturano (Hersteller Ciba-Geigy). Es hat folgendes chemisches Grundgerüst: 1,2-Diphenyl-4- 2-(phenyl-sulfinyl)-äthyl -3,5 pyrazolidindion und die Strukturformel:



Anturano verdankt indes seinen Einsatz zur Behandlung der Gicht im anfallsfreien Intervall nicht allein seiner Fähigkeit, den Harnsäure-Spiegel stark zu senken. Vielmehr vermag es auch ausgedehnte Gichtknoten in der Größe zu reduzieren und kleinere ganz aufzulösen (98). Anders als die Muttersubstanz Phenylbutazon zeigt Anturano kaum entzündungshemmende Wirkung.

Der urikosurische Effekt des Anturano beruht auf folgendem Mechanismus: Harnsäure wird im Glomerulus filtriert; An-

turano hemmt die Rückresorption der filtrierten Harnsäure im Tubulus, weil es selbst mit der Harnsäure um diese Rückresorption konkurriert.

Im Gastrointestinaltrakt erfolgt die Resorption von Anturano ohne Verzögerung. Die maximale Plasmakonzentration ist nach 1 bis 2 Stunden erreicht (17). Anturano dringt kaum in die roten Blutkörperchen ein. Mehr als 95 % befinden sich im Plasma-Compartiment, wie Dieterle (17) durch radioaktive Markierung nachweisen konnte. Zu circa 98 % ist Anturano an Plasmaeiweiße gebunden. Die Plasmahalbwertszeit ist kurz, circa 3 Stunden (15, 17).

Anturano wird zu Hydroxysulfinpyrazon abgebaut, das seinerseits ebenfalls ein Urikosurikum ist und so die Wirkung verlängert.

Alle Sulfinpyrazone haben eine verhältnismäßig geringe Toxizität. Bei Überdosierungen sind Magen-Darmstörungen beschrieben, bei Unterdosierung kann es, ähnlich wie beim Phenylbutazon zu einer paradoxen Verminderung der Harnsäure-Ausscheidung kommen.

Die mit Anturano bekämpften Harnsäure-Kristalle spielen nicht nur eine wesentliche Rolle bei der Ätiologie der Gicht. Auch die Thrombozyten-Aggregation wird, wie bereits erwähnt, durch Harnsäure-Kristalle provoziert. Dieser Umstand sowie die Verwandtschaft des Anturano zu den ebenfalls thrombozytenbeeinflussenden Entzündungshemmern gaben Veranlassung zu entsprechenden pharmakologischen Versuchen mit Anturano. Die von Kaegi (46), Smythe (82), Mustard (58), Weily (92), Evans (26, 27), Steele (85, 86), Blakely (4) angestellten Untersuchungen waren "erfolgreich". Es zeigte sich nämlich, daß Anturano die Blutplättchen-Überlebenszeit verlängert und ihre Adhäsivität verringert. Im einzelnen brachten die Untersuchungen folgende Ergebnisse:

Kaegi et al. (46) berichten über 52 Hämodialysepatienten, die sie in zwei Gruppen einteilten. Die eine Gruppe nahm Anturano, die andere ein Placebo. Bei 86 % der Patienten unter Placebo kam es zu einer Thrombose, dagegen nur bei 50 % der Sulfinpyrazon-Gruppe.

Smythe (82) schlug in seiner Veröffentlichung über die Wirkung des Anturano auf die Blutplättchen-Ökonomie vor, neue Wege bei der Behandlung der Thrombose einzuschlagen. Da er bewiesen hatte, daß Anturano die Überlebenszeit der Plättchen verlängert, aber überhaupt keinen Einfluß auf die Koagulation selbst zeigte, vertrat er die Meinung, bei der Thrombosebehandlung den Schwerpunkt auf die Plättchen-Ökonomie und nicht auf die Koagulation zu legen.

Eine Normalisierung der Blutplättchen-Überlebenszeit registrierten Weily und Genton (92) bei Patienten mit künstlichen Mitralklappen. Für solche Patienten empfehlen sie daher eine Tagesdosis von 800 mg Anturano als Thromboseprophylaxe. Sie vermochten allerdings keine direkte Beeinflussung der Aggregation unter Anturano festzustellen.

Im arteriellen System wies Evans (26) eine Abnahme der Amaurosis-Anfälle während einer Anturano-Behandlung nach. Blakely und Gent (4) beobachteten vier Jahre lang 99 ältere männliche Patienten, die einen Schlaganfall, manchmal zusätzlich einen Herzinfarkt erlitten hatten. Der Hälfte der Patienten wurde Anturano in einer Tagesdosis von 200 mg verabreicht. Die Überlebensquote in der behandelten Gruppe war statistisch signifikant höher als in der unbehandelten Gruppe.

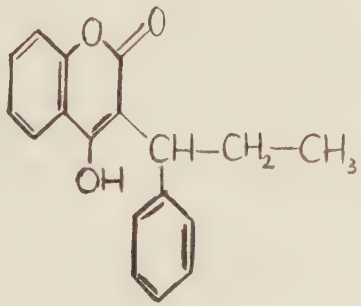
Anturano konnte die Häufigkeit von rezidivierenden Venenthrombosen bei 50 von Evans und Gent (27) untersuchten Patienten von 40 auf 10 % senken. Steele (86) beobach-

tete Patienten, die auf orale Antikoagulantien nicht ansprachen, unter rezidivierenden Venenthrombosen litten und deren Plättchen-Überlebenszeit extrem kurz war. 800 mg Anturano pro Tag konnten die Plättchen-Überlebenszeit signifikant steigern und die Plättchen-Adhäsionsneigung senken.

Steele (85) untersuchte auch die Blutplättchen-Überlebenszeit bei Patienten mit rheumatisch bedingten Herzklappenfehlern. Er unterschied zwei Gruppen: solche, bei denen Thromboembolien vorkamen und solche, die unter dieser Komplikation nicht zu leiden hatten. Bei 83 % der Patienten mit verkürzter Blutplättchen-Überlebenszeit stellten sich Thromboembolien ein. Nur bei 10 % der Patienten, die eine normale Plättchen-Ökonomie aufwiesen, kam es zur Thrombose. Für Risikopatienten mit verkürzter Thrombozyten-Überlebenszeit schlägt Steele eine Therapie mit Anturano vor.

3. Marcumar

Die etwaige Wirkung von Anturano beziehungsweise Colfarit auf die Aggregation der Thrombozyten wurde bei der vorliegenden Untersuchung an Patienten geprüft, von denen jeweils eine Gruppe zusätzlich unter Marcumar-Langzeit-Therapie stand. Marcumar ist das an der Medizinischen Poliklinik der Universität München am meisten verordnete Antikoagulantium. Es handelt sich dabei um ein Phenprocoumarol 3-(1'-Phenylpropyl)-4 - hydroxycumarin mit der Strukturformel:



Da Marcumar eine äußerst geringe Abklingquote besitzt, bedarf es nur 15 % der Initialdosis als Erhaltungsdosis (51).

Antikoagulantien vom Cumarintyp greifen als Antagonisten des Vitamin K in die Synthese des Prothrombinkomplexes ein. Unter ihrer Einwirkung kommt es zu einem Abfall der Aktivitäten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), V (Proaccelerin), VII (Prokonvertin), IX (Plasmathromboplastinkomponente) und X (Stuart Prower Faktor). Mit Hilfe des im Teil 4 beschriebenen Quicktests müssen die Patienten regelmäßig kontrolliert werden, ob die verminderte Aktivität ihrer plasmatischen Gerinnungsfaktoren im therapeutischen Bereich liegt.

Wie alle Cumarin-Präparate ist auch Marcumar äußerst empfindlich gegenüber Interferenzen mit anderen Arzneimitteln. Marcumar ist zu 97 bis 99 % an Plasmaeiweiße gebunden. Nach Christensen (12) und Thompson (87) soll Marcumar nicht nur ein Antikoagulantium sein, sondern auch urikosurische Wirkung besitzen. Einige Autoren (73, 8, 57) vermuten, daß Marcumar selbst aggregationshemmende Eigenschaften besitzt.

4. Teil: ANGEWANDTE MESSUNGEN

Die empirische Hauptuntersuchung der vorliegenden Arbeit basiert auf einer von Breddin entwickelten Testmethode, die es ermöglicht, pharmakologische Beeinflussungen der Thrombozyten-Aggregation nachzuweisen. Flankierend wurden die Harnsäure, der Hämatokrit, die Viskosität und die Prothrombinzeit nach Quick gemessen. Im folgenden sind die einzelnen Meßmethoden, die Blutentnahme und die Patientenauswahl beschrieben.

Verschiedene Methoden werden in der Fachliteratur beschrieben, um die Aggregationsneigung der Blutplättchen zu erforschen, so zum Beispiel der Retentionstest und der Lichttransmissionstest. Für die vorliegende Arbeit eignete sich aber nur der von Breddin entwickelte Blutplättchen-Agglutinationstest (8), und zwar aus folgenden Gründen:

1. Es sollte das Medikament Anturano im Vergleich zu Colfarit getestet werden. Breddin hat, wie oben beschrieben, Colfarit mit Hilfe des PAT an 1500 Patienten erprobt. Um eine gemeinsame Vergleichsbasis zu schaffen, war es zweckmäßig, die gleiche Methode wie Breddin zu wählen.

2. Der PAT ist das einzige Verfahren, das es erlaubt, eine Spontanreaktion der Plättchen zu studieren. Im Gegensatz zu anderen Plättchentests werden die Thrombozyten beim PAT nicht mit Fremdstoffen zur Aggregation gereizt, sondern nach Rotation des "Plättchenreichen Plasmas" der Spontanaggregation überlassen. So ist es möglich, das Plasma von gesunden und kranken Probanden zu unterscheiden.

3. Nur mit dem PAT kann man zwischen der noch reversiblen Aggregation der Blutplättchen unterscheiden und der Agglutination. Darunter versteht Breddin das irreversible miteinander Verschmelzen der Plättchen, wobei diese ihre Eigengestalt und Funktion verlieren.

1. Blutplättchen-Agglutinations-Test (PAT)

Technischer Ablauf des PAT:

Zentrifugieren

10 ml Citratblut in der Verdünnung 1 : 10 wird 10 min bei 1000 Upm zentrifugiert

Abpipettieren

Der Plasma-Überstand wird in ein Plastikröhrchen abpipettiert, 1,5 ml davon in ein siliconisiertes 20 bis 25 ml Meßkölbchen

Rotieren

10 min bei 20 Upm im 37 Grad Wasserbad

Vergleichspräparat: Vom nicht rotierten PRP 0,5 bis 0,6 ml in 4 ml Na-Citrat verdünnen

Verdünnen

Kölbchen-Inhalt zu 4 ml Na-Citrat kippen, vorsichtig mischen

Objektträger

Siliconisierten Objektträger mit Präparat überschichten
30 min stehenlassen
danach sofort mehrfach mit Na-Citrat spülen

Fixation

5 min 40 proz. Formalin
danach sofort mit aqua dest. spülen

Oxidation

5 min $KmNO_4$ zur besseren Farbaufnahme
sofort mit aqua dest. spülen

Färben

1 Stunde in Giemsa
sofort mit aqua dest. spülen

Trocknen lassen und unter dem Lichtmikroskop Vergrößerung 40-fach auswerten.

Breddin teilt die Testergebnisse in 5 Stufen ein:

Stufe 1: Vor und nach der Rotation findet sich das gleiche Bild: vorwiegend einzeln liegende Thrombozyten und wenige Aggregate

Stufe 2: Nach der Rotation beobachten wir eine Zunahme der Aggregate ohne wesentliche Verminderung der einzeln liegenden Plättchen. Agglutinate sind relativ selten. Nur die Stufen 1 und 2 bezeichnen wir als normal.

Stufe 3: Es finden sich nach Rotation zahlreiche Aggregate neben Agglutinaten, die einzeln liegenden Plättchen sind vermindert.

Stufe 4: Wir sehen eine weitgehende Agglutination neben zahlreichen Aggregaten, hochgradige Verminderung der einzeln liegenden Plättchen

Stufe 5: Die Thrombozyten sind maximal agglutiniert. Um die einzelnen Agglutinate lagern sich häufig noch funktionstüchtige Plättchen; auf diese Weise kann ein Saum von ausgebreiteten Plättchen die Agglutinate umgeben.

Fehlerquellen:

1. Grob falsches Verdünnungsverhältnis
2. Gewebssaftbeimengungen bei der Blutentnahme
3. Verwendung angerauhter Glas- oder Plastikgefäße
4. Mehr als 4 Stunden Abstand zwischen Blutentnahme und Untersuchung

Eigene Anwendung des Tests

Um die Fehlerquelle der zu großen Zeitdifferenz zwischen Blutentnahme und PAT auszuschalten, wurde mit dem Test in unmittelbarem Anschluß an die Blutentnahme begonnen. Da auf manchen Präparaten die Stufen 3 und 4, manchmal auch 4 und 5 gleichzeitig vorhanden waren, wurden Zwischenstufen berücksichtigt. Unabhängig voneinander begutachteten stets 3 Personen die Präparate im Mikroskop. So sollte dieser qualitative Bluttest möglichst objektiviert werden.

2. Harnsäure

Das Enzym Uricase katalysiert die Reaktion:

$$\text{Harnsäure} + 2\ H_2O + O_2 \longrightarrow \text{Allantoin} + CO_2 + H_2O_2$$

Die herkömmliche Methode der Serum-Harnsäure-Messung beruht darauf, die Differenz der Extinktion vor Zugabe der Uricase und nach Ablauf der Reaktion spektralphotometrisch zu bestimmen. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß im zu analysierenden Serum nicht nur die Reaktionsprodukte bei 293 nm ihr Absorptionsmaximum haben, sondern beispielsweise auch Ascorbinsäure und einige Serumproteine. Diese möglichen Störungen werden in der Poliklinik der Universität München dadurch ausgeschaltet, daß man mit Hilfe des Beckman Analysators den Sauerstoffverbrauch während der enzymatischen Oxidation mit Uricase aufzeichnet. Die Abnahme der O_2 Konzentration wird gemessen und zur Abnahmegeschwindigkeit differenziert (kinetische Messung). Das Maximum der Geschwindigkeit ist der Harnsäure-Konzentration direkt proportional. Ein Digitalvoltmeter zeigt den Harnsäuregehalt des Serums direkt in mg% an.

Normbereich der Harnsäure:

Männer: bis 6,6mg %
Frauen: bis 6,1mg %

3. Viskosität

Das im EDTA-Röhrchen ungerinnbar gemachte Vollblut wurde in einem Rotationsviskosimeter nach Brookfield bei einer Schergeschwindigkeit von 60 Umdrehungen pro Minute untersucht. Die relative Viskosität kann auf einer Skala abgelesen und mit Hilfe einer Eichtabelle in die absolute Viskosität in Centipoise umgerechnet werden. Zehn Minuten vor der Messung heizt ein Thermostat, das elektronisch gesteuert wird, das Rotationsviskosimeter exakt auf 37 Grad Celsius auf. Die Messungen werden mindestens dreimal wiederholt.

Normalwerte der Viskosität bei 60 Upm (Vollblut):

Männer: 4,8 - 6,5 cps
Frauen: 3,2 - 4,8 cps

4. Hämatokrit

Vier mit Nativblut gefüllte Glaskapillar-Röhrchen werden in ein Plastikröhrchen gestellt und 15 Minuten lang bei 3000 Upm zentrifugiert. Damit sedimentieren die roten Blutkörperchen, Plasma und Erythrozyten werden getrennt. Der Hämatokritwert gibt den Anteil der Erythrozyten in Prozent des Gesamtblutes an. Bei der Auswertung setzt man die gesamte Länge der Blutsäule in der Kapillare mit 100 Prozent an. Dann wird die absolute Länge der Gesamtblutsäule bestehend aus Erythrozyten und Plasma in Millimetern gemessen und die absolute Länge der Erythrozyten-Säule in Millimetern angegeben. Mit Hilfe des Dreisatzes ermittelt man den Prozentanteil der Erythrozyten im Vollblut:

$$\frac{\text{Länge der Gesamtblutsäule}}{\text{Länge der Erythrozytensäule}} = \frac{100\ \%}{X\ \%}$$

X % ist der Hämatokritwert.

Normbereiche des Hämatokrit:

Männer: 42 - 52 %
Frauen: 37 - 47 %

5. Thromboplastin- beziehungsweise Prothrombinzeit nach Quick

Wie oben ausgeführt, ist Marcumar ein Antagonist der Synthese der plasmatischen Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX, X. Diese Faktoren werden aktiviert durch die Zugabe von Gewebsthromboplastin und Kalzium. Beim Quicktest wird die Zeit vom Augenblick der Zugabe des Gewebsthromboplastins zum Patientenplasma bis zur Fibrinbildung in Sekunden gemessen und in Prozent der Gerinnungsaktivität angegeben.

Nach Barthels und Poliwoda (2) ermittelt man den Quickwert wie folgt:

Ein Quickwert von 100 % bezieht sich auf die Gerinnungszeit im Normalplasma nach Zugabe von Gewebsthromboplastin und Kalzium. Mit zunehmender Verdünnung des Normalplasmas verlängert sich die Gerinnungszeit des Quicktests.

Die Bezugskurve erhält man durch Zuordnung der jeweils gemessenen Gerinnungszeit zu der entsprechenden Plasmaverdünnung. Mit Hilfe einer Eichkurve wird der Prozentsatz des Quicktests aus der gemessenen Gerinnungszeit ermittelt.
Technik des Versuchs:

In ein im Wasserbad (37 Grad Celsius) stehendes Röhrchen 0,1 ml Patienten-Citratplasma pipettieren, 2 Minuten vorwärmen, dann 0,2 ml des ebenfalls vorgewärmten Gewebsthromboplastins mit Kalzium zugeben und gleichzeitig eine Stoppuhr in Bewegung setzen. Mit einer Platinöse ca. 2 mal pro Sekunde durch das Gemisch fahren. Sobald der erste Gerinnungsfaden sichtbar wird, Zeit stoppen.

Erwünschter therapeutischer Bereich eines Marcumar-Patienten: 15 bis 25 %

6. Blutentnahme

Morgens zwischen 9 und 11 Uhr erschienen die Patienten, ohne nüchtern zu sein, zur Blutentnahme. Bei jedem Kontrolltermin waren pro Patient Blutproben für 5 verschiedene Bluttests abzunehmen. Die v. cubitalis des jeweiligen Patienten wurde jedoch nur ein einziges Mal am Untersuchungstag mit einer Einmalkanüle Nr. 1 punktiert. Aus der Vene konnten unter Belassen der Nadel durch Auswechseln der Blutauffanggefäße alle Blutmuster gewonnen werden. Die Methode der einmaligen Punktion der v. cubitalis wurde im Interesse einer größtmöglichen Schonung des Patienten gewählt. Darüber hinaus vermeidet man

auf diese Weise überhöhte Viskositätswerte. In der Literatur wird von Ehrly (23) auf die Gefahr hingewiesen, daß der Einstichschmerz die Viskositätswerte beeinflußt. Deshalb sollte ein wiederholter Einstichschmerz vermieden werden.

Die Blutentnahme hatte mit Hilfe einer zweiten Person zu erfolgen, die die Blutauffanggefäße zureichen und die Blutproben sofort sachgerecht (wie unten geschildert) behandeln mußte. Zwischen dem Augenblick der Blutentnahme und dem Beginn der einzelnen Tests lagen folgende Abläufe:

PAT

An die Punktionsnadel wurde eine 10 ml Einmalspritze angeschlossen, in der 1 Teilstrich Natrium-Citrat vorgegeben war und die Spritze mit 9 ml Venenblut aufgefüllt. Sofort wurde der Spritzenstempel vorsichtig etwas zurückgezogen und der Inhalt der Spritze gemischt. Ohne Schaumbildung wurde das Blut in ein Plastikröhrchen umgefüllt. In unmittelbarer zeitlicher Folge schloß sich die Durchführung des PAT an.

Quicktest

0,1 ml Patienten-Citratplasma, ebenfalls im Verhältnis 1: 10, wurden entnommen, gemischt und zur Zentrifugation bereitgestellt.

Harnsäure

In ein 10 ml Glasröhrchen tropften mindestens 7 ml Blut aus der Punktionsnadel. Das Glasröhrchen war frei von jeglichen Zusätzen, da für die Harnsäuremessung Nativblut nötig ist, das gerinnt, so daß man aus dem Serum anschließend die Meßprobe entnehmen kann.

Hämatokrit

In eine 2 ml Einmalspritze ohne Zusätze wurden circa 1 ml Nativblut entnommen. Sofort im Anschluß an die Blutentnahme wurden aus der Spritze 4 heparinisierte Glaskapillarröhrchen (Durchmesser 1 mm, Länge 75 mm) für die Hämatokritmessung aufgefüllt. Dabei war darauf zu achten, daß die Kapillaren blasenfrei bis zu Dreiviertel ihrer Länge beschickt wurden. Das eine Ende der Kapillare wurde mit einem Spezialkitt so verschlossen, daß der Kitt einen waagrechten, gleichmäßigen Abschluß bildete.

Viskosität

In ein fabrikfertiges Plastikröhrchen, dem EDTA-Kristalle zugesetzt sind, wurden circa 10 ml Blut entnommen. Das Röhrchen wurde mit einem Plastikstöpsel verschlossen, sofort gemischt und bei 37 Grad Celsius im Wasserbad bis zur alsbaldigen Messung aufbewahrt.

7. Patientenauswahl

Blutproben von 88 ambulanten Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München wurden für den PAT herangezogen. Die Patienten gehörten keiner auffälligen sozialen Schichtung an. Wegen des Untersuchungsziels eigneten sich nur Personen, die ein pathologisches Blutplättchenagglutinations-Testergebnis aufwiesen. Bei den auszuwählenden Patienten galt es nämlich, PAT-Veränderungen in zwei Richtungen zu demonstrieren. Von einer als normal zu bewertenden PAT-Stufe 1 oder 2 kann eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation nur in Richtung einer Steigerung ins Pathologische, nicht aber ins Normale ausgehen. Deshalb wurde als Mindestvoraussetzung eine PAT-Stufe 3 bis 4 festgesetzt. Ein Teil der ausgewählten Patienten stand unter Marcumar-Langzeit-Therapie.

Schließlich konnten von den 88 überprüften Patienten nur 22 am Versuch teilnehmen. Von ihnen standen 14 unter Marcumar-Langzeit-Therapie. Wie die Alterstabelle (Tab. 1) zeigt, war die Mehrzahl von ihnen mit 60 bis 70 Jahren schon im Rentenalter. 18 der Patienten waren bereits früher wegen obliterierender Angiopathien behandelt worden, 2 hatten einen Herzinfarkt überlebt, 1 Patient litt an Polyzythämie; die einzige weibliche Patientin der Versuchsreihe hatte Varizen.

Die Patienten wurden nicht während einer Ausnahmesituation, sondern in ihrem alltäglichen Lebensablauf beobachtet. Aus diesem Grund wurden keinerlei besondere Verhaltensmaßregeln erteilt. Die Marcumar-Patienten setzten ihre Antikoagulantien-Einnahme ohne Unterbrechung fort. Die Marcumar-Dosis wurde nicht geändert. Für die Dauer des Versuchs verzichteten alle Patienten auf anderweitige Medikamente.

Der Versuch erstreckte sich über 5 Wochen und begann mit der Erprobung von Anturano. Die Patienten erschienen einmal wöchentlich jeweils am gleichen Tag zu den Kontrolluntersuchungen. Während der beiden ersten Wochen nahmen die Patienten eine Tagesdosis von 800 mg Anturano, verteilt auf 4 Tabletten, ein. An die einnahmefreie dritte Woche schloß sich die Colfaritreihe an. Sieben Tage lang war eine Dosis von je 1,5 g, verteilt auf je 3 Tabletten, verordnet. Nach der fünften, erneut einnahmefreien Woche, wurden die letzten Kontrolluntersuchungen gemacht. Die Colfarit-Testreihe konnte nur von 14 Patienten beendet werden, da 8 Personen, darunter 5 Marcumar-Patienten, über subjektive Beschwerden (Zahnfleischbluten, Nasenbluten, Magenschmerzen) klagten.

5. Teil: MESSERGEBNISSE

Ohne systematische Reihung vermitteln die zahlreichen gemessenen Einzeldaten für sich allein noch keine Aussage. Vielmehr läßt erst eine entsprechende formale Aufbereitung der Meßergebnisse und ihre statistische Auswertung das Bestehen oder Nicht-Bestehen vermuteter Wirkungsweisen und Zusammenhänge sichtbar werden. Deshalb wurden sämtliche Meßdaten und die gewonnenen statistischen Werte in tabellarischer Übersicht dargestellt und die wesentlichen von ihnen zu Diagrammen umgeformt.

1. Ergebnisgliederung

Die jeweiligen Meßergebnisse müssen im Hinblick auf die verordneten Medikamente in vier Gruppen eingeteilt werden. Die Bezeichnung der vier Gruppen lassen Anzahl und Namen der jeweiligen Medikamente erkennen. Mit " A " werden Ergebnisse zusammengefaßt, die unter Anturano zustande kamen; " C " weist auf die entsprechenden Ergebnisse unter Colfarit hin. Das Zeichen " I " bedeutet, daß die Patienten nur ein Medikament, entweder Anturano oder Colfarit, jedoch kein Marcumar nahmen. Der Zusatz " II " besagt hingegen, daß den Patienten zwei Medikamente gegeben wurden, nämlich stets Marcumar und entweder Anturano oder Colfarit. So ergaben sich die folgenden Gruppenbezeichnungen:

Gruppe " A - I ": Patienten mit Anturano, jedoch ohne Marcumar.

Gruppe " A - II": Patienten mit Anturano und Marcumar.

Gruppe " C - I ": Patienten mit Colfarit, jedoch ohne Marcumar.

Gruppe " C - II": Patienten mit Colfarit und Marcumar.

Wegen des zeitlichen Ablaufs der Versuche wurden bei den beiden " A " - Gruppen jeweils vier Werte für jeden Blutparameter ermittelt. Für die beiden " C " - Gruppen konnten jeweils nur drei Werte gemessen werden, da Colfarit nur eine Woche lang verordnet war. Hieraus ergaben sich folgende Meßwert-Bezeichnungen:

bei den " A " - Gruppen:

Wert O: Ausgangswert vor Anturano

Wert 1: Ergebnis nach 1 Woche Anturano
(1. Woche)

Wert 2: Ergebnis nach 2 Wochen Anturano
(2. Woche)

Wert 3: Ergebnis nach der 3. Woche
(einnahmefreie Woche)

bei den " C " - Gruppen:

Wert O: Ausgangswert vor Colfarit

Wert 1: Ergebnis nach 1 Woche Colfarit
(1. Woche)

Wert 2: Ergebnis nach der 2. Woche
(einnahmefreie Woche)

2. Statistische Hilfsmittel

Aus den Meßergebnissen jeder Gruppe wurden auf der Grundlage der sogenannten "elementaren" Statistik Mittelwert (arithmetisches Mittel), Standardfehler, Standardabweichung errechnet. Diese termini technici haben folgende Begriffsinhalte:

Das <u>arithmetische</u> Mittel ($\bar{x}$)
bezeichnet denjenigen Meßwert (Variablewert) in einer Verteilung, bei dem die Summe der Abstände zu allen anderen Meßwerten nach beiden Richtungen gleich ist (35, 74, 90). Der Berechnung liegt die Formel zugrunde

$$\bar{x} = \frac{xij}{n}$$

n gibt die Anzahl der Beobachtungen an; xij ist der ite Beobachtungswert der jten Variablen (j = 1,2....., m).

Die <u>Standardabweichung</u> (s)
ist ein Maß für die Streuung um den Mittelwert und wird mit Hilfe der Varianz errechnet. Varianz (s^2) definiert die mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert. Die Standardabweichung ist der sich ergebende absolute Wert aus der Wurzel der Varianz nach der Formel:

$$s = \frac{(\bar{x} - \bar{x}^2)^2}{n - 1}$$

Unter <u>Standardfehler</u> ($s_{\bar{x}}$)
ist die Standardabweichung des arithmetischen Mittels zu verstehen. Sie errechnet sich nach der Formel:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{n}$$

Signifikanz

In medizinischen Untersuchungen, die das Aufzeigen unterschiedlicher Meßergebnisse zum Ziel haben, wird das Signifikanzniveau regelmäßig auf 5 % festgelegt. Der Berechnung der Signifikanz liegt bei relativ kleinen Datenmengen die hierfür allgemein anerkannte sogenannte t-Verteilung zugrunde. Der errechnete t-Wert wird mit dem theoretischen Tabellenwert der t-Verteilungen bei zweiseitiger Hypothese unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade verglichen.

Korrelationsprüfung

Dem Nachweis für vermutete Korrelationen dient der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pierson. Der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen; er kann alle Werte zwischen minus 1 und plus 1 einschließlich dieser Grenzen annehmen. Zwei Variable sind unkorreliert wenn r = 0. Sie sind ideal korreliert wenn r = 1. Bei negativem r ist eine Variable mit großen Werten und eine Variable mit kleinen Werten zueinander in Beziehung gesetzt. Positives r bedeutet, daß beide korrelierten Variablen etwa gleich große Werte haben.

In der Medizin gilt ein Korrelationskoeffizient von r = 0,95 als ausreichend für die Aussage, daß zwei Werte miteinander genügend korreliert sind.

3. Tabellen und Diagramme

Auf der Grundlage der Ergebnisgliederung sind die Messungen und statistischen Auswertungen in Tabellen und Diagrammen festgehalten.

Vorweg wird zunächst der Altersaufbau sämtlicher an den Voruntersuchungen und am anschließenden Hauptversuch teilnehmenden Patienten gezeigt (Tabelle 1).

Die folgenden Tabellen 2 bis 5 geben - nach den vier Patientengruppen " A-I ", " A-II ", " C-I " und " C-II " gegliedert - Aufschluß über die Veränderungen der PAT-Stufen unter den versuchsrelevanten Medikamenten Anturano, Colfarit und, soweit zutreffend, Marcumar. Die gemessenen PAT-Veränderungen sind in jeweils 6 Vertikalspalten dargestellt. Spalte 1 gibt die PAT-Stufen für die einzelnen Patienten in absoluten Zahlen an. Die Spalten 2 bis 6 beziehen sich auf das jeweilige Patienten-Kollektiv, und zwar enthält Spalte 2 den Mittelwert, Spalte 3 die Standardabweichung, Spalte 4 den Standardfehler, Spalte 5 die prozentuale Änderung der Mittelwerte bezogen jeweils auf den Ausgangswert 0 und Spalte 6 die Signifikanz, die aus einem Vergleich der Werte 0 und 1, 0 und 2, 0 und 3 errechnet wurde.

Die Tabellen 6 bis 19 für die flankierenden Messungen des Harnsäurespiegels (Tab. 6 bis 9), der Prothrombinzeit nach Quick (Tab. 10, 11), der Viskosität (Tab. 12 - 15) und des Hämatokrit (Tab. 16 bis 19) sind gleichartig aufgebaut.

Die Tabelle 20 zeigt die Korrelationskoeffizienten aus den Korrelationen zwischen den gemessenen PAT-Stufen und den Messungen des Harnsäurespiegels, der Prothrombinzeit nach Quick und der Viskosität.

Zusätzlich wird in fünf Diagrammen der Verlauf der aus den Tabellen 2 bis 19 jeweils in den Vertikalspalten 6 ablesbaren prozentualen Änderungen der Mittelwerte der PAT-Stufen (Diagramm 1), des Harnsäurespiegels (Diagramm 2), der Prothrombinzeit nach Quick (Diagramm 3), der Viskosität (Diagramm 4) und des Hämatokrit (Diagramm 5) sichtbar gemacht.

Übersicht über die nachfolgenden Tabellen und Diagramme

Tabelle 1:	Altersaufbau der Patienten ohne Marcumar ..... unter Marcumar-Langzeit-Therapie	 S. 34 S. 35
Tabelle 2:	PAT-stufen (Patientengruppe A - I)	S. 36/37
Tabelle 3:	PAT-stufen (Patientengruppe A - II)	S. 36/37
Tabelle 4:	PAT-stufen (Patientengruppe C - I)	S. 38/39
Tabelle 5:	PAT-stufen (Patientengruppe C - II)	S. 38/39
Tabelle 6:	Harnsäurespiegel (Patientengruppe A - I)	S. 40/41
Tabelle 7:	Harnsäurespiegel (Patientengruppe A - II)	S. 40/41
Tabelle 8:	Harnsäurespiegel (Patientengruppe C - I)	S. 42/43
Tabelle 9:	Harnsäurespiegel (Patientengruppe C - II)	S. 42/43
Tabelle 10:	Prothrombinzeit nach Quick (Patientengruppe A - II)	 S. 44/45
Tabelle 11:	Prothrombinzeit nach Quick (Patientengruppe C - II)	 S. 46/47
Tabelle 12:	Viskosität (Patientengruppe A - I)	S. 48/49
Tabelle 13:	Viskosität (Patientengruppe A - II)	S. 48/49
Tabelle 14:	Viskosität (Patientengruppe C - I)	S. 50/51
Tabelle 15:	Viskosität (Patientengruppe C - II)	S. 50/51
Tabelle 16:	Hämatokrit (Patientengruppe A - I)	S. 52/53
Tabelle 17:	Hämatokrit (Patientengruppe A - II)	S. 52/53
Tabelle 18:	Hämatokrit (Patientengruppe C - I)	S. 54/55
Tabelle 19:	Hämatokrit (Patientengruppe C - II)	S. 54/55
Tabelle 20:	Korrelationen	S. 56
Diagramm 1:	Veränderungen der PAT-mittelwerte	S. 57
Diagramm 2:	Veränderungen der Harnsäure-mittelwerte.	S. 58
Diagramm 3:	Veränderungen der Quick-mittelwerte	S. 59
Diagramm 4:	Veränderungen der Viskositäts-mittel- werte	 S. 60
Diagramm 5:	Veränderungen der Hämatokrit-mittel- werte	 S. 61

Patienten (ohne)			PAT-stufen								
Alter in Jahren	Anzahl										
	Vortest	Versuch	I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV	IV-V	V
20-30	1					1					
31-40	2	(2*)							1 (1*)		1 (1*)
41-50	1	(1*)									1 (1*)
51-60	7				1	1	1	3	1		
61-70	8	(5*)				2		2 (1*)	1 (1*)	2 (2*)	1 (1*)
71-80											
81-90											
Teilnehmer	19	(8*)			1	4	1	5 (1*)	3 (2*)	2 (2*)	3 (3*)

Tab. 1: Altersaufbau der Patienten (ohne Marcumar)

Patienten (Marc.)			PAT-stufen								
Alter in Jahren	Anzahl Vor-test	Anzahl Ver-such	I	I-II	II	II-III	III	III-IV	IV	IV-V	V
20-30	1										
31-40	1						1				
41-50	5	(1♂)			1		2	1		1 (1♂)	
51-60	16	(2♂)	1		5	1	3	2	1	2 (1♂)	1 (1♂)
61-70	36	(9♂)		1	3	6	6	8	2	7 (7♂)	3 (2♂)
71-80	9	(1♂)			2	1	2	1		3 (1♂)	
81-90	1	(1♂)							1 (1♂)		
Teilnehmer	69	(14♂)	1	1	11	8	14	12	4 (1♂)	13 (10♂)	4 (3♂)

Tab. 1: Altersaufbau der Patienten (unter Marcumar-Langzeit-Therapie)

Gruppe: „A-I" ← Tab. 2 →

Patienten	WERT 0					WERT 1					
	1	2	3	4		1	2	3	4	5	6
	PAT-stufe	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler		PAT-stufe	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	proz. Änderg. 0/1	Signifikanz 0/1
Ko	4	4.188	0.53	0.187		3-4	4.125	0.835	0.295	-1.5	<0.[illegible]
Ze	4-5					4-5					
Ma	4-5					4-5					
Kr	5					5					
Za	4-5					5					
KV	4					3					
Wa	3-4					3					
Ho	3-4					4-5					

Gruppe: „A-II" ← Tab. 3 →

Wi	4-5	4.393	0.289	0.077		3	3.607	0.813	0.217	-17.89	>0.005
Br	4					3-4					
Al	4-5					4-5					
Pa	3-4					2					
Fi	4-5					4					
Sp	4-5					4-5					
Dv	4-5					3					
Bö	4-5					4-5					
Lo	4-5					3					
Re	4-5					4					
B	4-5					4-5					
Th	4-5					2					
Kü	4-5					2-3					
Me	4-5					4-5					

PAT-stufen

← Tab 2,3 →

← Tab. 2 →

(A-I)

WERT 2						WERT 3					
1 PAT-stufe	2 Mittel-wert	3 Standard-abweich.	4 Standard-fehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signi-fikanz 0/2	1 PAT-stufe	2 Mittel-wert	3 Standard-abweich.	4 Standard-fehler	5 proz. Änderg. 0/3	6 Signi-fikanz 0/3
2	4.25	1.035	0.366	+1.48	< 0.05	2	4.25	1.069	0.378	+1.48	< 0.05
5						5					
4						4-5					
5						5					
5						5					
4						3-4					
4						4					
5						5					

← Tab. 3

(A-II)

3	3.607	1.003	0.268	-17.89	>0.02	2-3	3.75	1.189	0.318	-14.63	>0.1
3						3					
5						5					
4						3					
3						4					
5						5					
2-3						3-4					
4-5						5					
3						5					
4						4-5					
4-5						1-2					
2						3					
2-3						2-3					
4-5						5					

← Tab. 2,3

PAT-stufen

Tab. 4

Gruppe: „C-I"

Probanden	WERT 0				WERT 1					
	1 PAT-stufe	2 Mittelwert	3 Standard-abweich.	4 Standard-fehler	1 PAT-stufe	2 Mittelwert	3 Standard-abweich.	4 Standard-fehler	5 proz. Änderg. 0/1	6 Signifikanz 0/1
Ho	5	3.7			4	3.3				
KK	3-4		0 873		2-3		0.57			
Ko	4			0.374	3			0.255		
Ma	3				3-4				- 10.81	
Za	3				3-4					< 0.05

Tab. 5

Gruppe: „C-II"

Kü	3	4.111			1-2	2.833				
Fi	4-5		0.894		3		0.661			
Sp	4-5			0.298	3			0.22		
Dr	3				2				- 31.08	
Bö	5				3-4					> 0.
Lo	5				3					
Pa	3				3					
Br	4				3					
Me	5				3					

PAT-stufen

← Tab. 4,5 →

← Tab. 4 C-I

WERT 2

1 PAT-stufe	2 Mittelwert	3 Standardabweich	4 Standardfehler	5 proz. Ähnlg. c/2	6 Signifikanz c/2
5	3.7				
3		0.837			
4			0.374		
3				0	
3-4					

← Tab. 5

C-II

3-4	4.111				
5		0.741			
4-5			0.247		
3				0	
4-5					
4-5					
3-4					
3-4					
5					

← Tab. 4,5 PAT-stufen

Gruppe: „A-I" Tab. 6 →

Patienten	WERT 0					WERT 1					
	1	2	3	4		4	2	3	4	5	6
	Harnsäure mg %	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler		Harnsäure mg %	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	Proz. Änderg. o/1	Signifikanz o/1
Ko	7.5	5.425				2.2	3.6				
Ze	5.6					2.4					
Ma	6.8		2.599			3.0		1.522			
Kr						2.8					
Za	7.6			0.919		3.9			0.538		
KV	3.9					7.0				-33.64	
Wa	4.6					3.5					
Ho	7.4					4.0					>0.2

Gruppe: „A-II" Tab. 7 →

Wi	4.2	5.436				2.1	2.229				
Br	6.3					2.5					
Al	5.5		0.921			2.6		1.529			
Pa	4.7					2.8					
Fi	4.7			0.246		5.8			0.409		
Sp	4.8										
Dr	6.2										
Dö	6.3					2.5				-58.99	
Lo	4.6					2.4					>0.005
Re	6.9					2.5					
B	5.3					3.5					
Bu	6.9										
Kü	4.5					1.8					
Me	5.2					2.7					

Harnsäure

← Tab. 6, 7 →

← Tab. 6 (A-I)

WERT 2						WERT 3					
1 Harnsäure mg %	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2	1 Harnsäure mg %	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/3	6 Signifikanz 0/3
3.4	3.625					6.8	6.263				
2.7						5.4					
2.9		0.705				8.1		1.698			
3.8						3.9					
4.6			0.249			8.0			0.6		
3.1						5.1					
4.3				-33.17		4.7				+15.44	
4.2					>0.1	8.1					<0.05

← Tab. 7 (A-II)

2.2	3.021					6.3	5.65				
3.1						3.3					
2.9		0.695				4.7		1.171			
3.4						4.5					
4.9			0.186			6.9			0.313		
2.3						4.7					
3.3				-44.42		6.5				+3.93	
3.5						6.3					
3.0					>0.005	6.7					<0.05
3.0						6.3					
2.9						4.1					
2.3						7.0					
2.3						6.2					
3.2						5.6					

← Tab. 6,7

Harnsäure

Gruppe: „C-I"

Tab 8 →

Patienten	WERT 0				WERT 1					
	1 Harnsäure mg%	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	1 Harnsäure mg%	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. o/1	6 Signifikanz o/1
Ho	8.1	6.48			8	6.82				
KV	5.1		1.205		3.7		1.873			
Ko	5.5			0.539	6.8			0.837		
Ma	6.7				8.5				+5.24	
Za	7.0				7.1					<0.05

Tab. 9 →

Gruppe: „C-II"

Ki	5.1	5.967				4.878				
Fi	5.9		0.702		6		1.883			
Sp	5.7			0.234	4.8			0.628		
Dr	7.1				5.7				-18.25	
Bö	6.3				5.5					>0.2
Lo	6.7				5.8					
Ba	5.0				4.7					
Br	6.3				5.8					
Me	5.6				5.6					

Harnsäure

← Tab. 8, 9 →

Tab 8 „C-I"

WERT :

1 Harnsäure mg %	2 Mittelwert	3 Standardabweichung	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. %	6 Signifikanz %
6.9	4.78				
4.1		2.906			
6.9			1.3		
6				-26.23	
					<0.05

Tab 9

„C-II"

4.3	5.289				
5.8		0.562			
4.9			0.187		
6.1				-11.36	
5.6					>0.05
4.8					
5.1					
5.6					
5.4					

Tab. 8,9

Harnsäure

Gruppe: „A-II"

Tab. 10 →

Patienten	WERT 0				WERT 1					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
	Quick proz.	Mittelwert	Standardabweichg.	Standardfehler	Quick proz.	Mittelwert	Standardabweichg.	Standardfehler	proz. Änderg. 0/1	Signifikanz 0/1
Wi	26	22.893			20	20.214				
Br	23				21					
AL	20		2.816		21		4.492			
Ac	18.5				21					
Fi	26			0.753	22			1.201		
Sp	21.5				22					
Dr	25				16				-10.82	
Bö	25.5				16					
Lo	24				19					>0.1
Re	25				14					
B	17.5				33					
Pum	22.5				17					
Kä	21				19					
Me	25				22					

Prothrombinzeit nach Quick

← Tab. 10 →

← Tab. 10 (A-II)

WERT 2						WERT 3					
1 Quick proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2	1 Quick proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/3	6 Signifikanz 0/3
22	21.5					43	30.357				
25						28					
36		5.585				27		6.968			
22						37					
21			1.493			20			1.862		
20						31					
23				-6.08		30				+32.6	
16						34					
21					< 0.05	36					> 0.005
16						40					
15						24					
28						30					
20						23					
16						22					

← Tab 10

Prothrombinzeit nach Quick

Gruppe: „C-II"

Tab. 11 →

Patienten	WERT 0				WERT 1					
	1 Quick proz.	2 Mittelwert	3 Standabweich.	4 Standardfehler	1 Quick proz.	2 Mittelwert	3 Standabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/1	6 Signifikanz 0/1
Kü	26	28.444			25	26.111				
Fi	29		5.897		28		5.085			
Sp	23			1.966	20			1.695		
Dr	29				31				-8.2	
Bö	34				26					<0.05
Lo	36				36					
Pa	21				22					
Br	36				21					
Me	22				26					

Prothrombinzeit nach Quick

← Tab. 11 →

← Tab. 11 „C-II"

WERT 2					
1 Quick proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2
21	28				
25		5.099			
32			1.7		
25				-1.56	
27					< 0.05
38					
30					
30					
24					

← Tab. 11 Prothrombinzeit nach Quick

Gruppe: „A-I" Tab. 12 →

Patienten	WERT 0				WERT 1					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
	Viskos. cps	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	Viskos. cps	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	proz. Änderg. 0/1	Signifikanz 0/1
Ko	5.3	4.475			4.8	4.238				
Ze	5.3				4.6					
Ma	4.9		1.868				1.737			
Kr	5.6			0.66	5.0			0.614		
Za	4.3				4.6					
KV					4.5				-5.29	
Wa	5.7				5.4					
Ho	4.7				5.0					<0.05

Gruppe: „A-II" Tab. 13 →

Wi	5.4	4.957			4.5	4.771				
Br	4.6				4.6					
Al	5.2		0.384		4.5		0.487			
Pa	4.7				4.7					
Fi	5.1			0.103	5.6			0.13		
Sp	5.0				5.2					
Dr	4.6				4.5				-3.75	
Bö	4.7				5.2					
Lo	4.6				4.3					<0.05
Re	4.5				4.3					
B	5.5				4.1					
Am	4.6				4.9					
Kü	5.5				5.7					
Me	5.4				4.7					

Viskosität

← Tab. 12,13 →

← Tab. 12 (A-I)

WERT 2						WERT 3					
1 Viskos cps	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2	1 Viskos cps	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/3	6 Signifikanz 0/3
4.1	4.238					4.4	3.95				
4.4						4.9					
4.7		1.737				5.1		1.624			
5.0						5.2					
4.3			0.614			4.3			0.574		
4.3						4.6					
				-11.63		5.2				+7.82	
4.8					<0.05	4.9					<0.05

← Tab. 13 (A-II)

4.9	4.593					4.4	4.593				
4.6						4.8					
		1.383				4.9		1.466			
5.7						4.6					
5.6			0.37						5.7		
4.8						4.8					
4.9				-7.34		4.4				-7.34	
5.3						5.7					
4.3					<0.05	6.4					<0.05
4.7						4.3					
5.3						5.3					
4.7						4.4					
5.0						5.8					
4.5						4.5					

← Tab. 12,13 Viskosität

Gruppe: „C-I"

Tab. 14 →

Patienten	WERT 0				WERT 1					
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
	Viskos. cps	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	Viskos. cps	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	prod. Änderg. o/1	Signifikanz o/1
Ho	4.993	4.825			4.865	4.572				
KV	4.69		0.278		4.27		0.226			
Ko	4.395			0.124	4.655			0.101		
Ma	5.005				4.628				-5.24	
Za	5.04				4.41					<0.05

Tab. 15 →

Gruppe: „C-II"

Kü	5.145	5.289			6.052	4.622				
Fi	5.81		0.813		5.91		1.869			
Sp	4.97			0.271	4.94			0.623		
Dr	4.48								-12.61	
Bö	5.705				6.335					<0.05
Lo	6.4				4.76					
Pa	6.405				4.86					
Br	4.41				4.795					
Me	4.561				4.34					

Viskosität

← Tab. 14,15 →

Tab. 14 „C-I"

WERT 2					
1 Viskos cps	2 Mittelwert	3 Standardabweich	4 Standardfehler	5 prozentuale Änderung 0/2	6 Signifikanz 0/2
4.655	4.682				
4.97		0.301			
4.44			0.135		
5.005				-2.96	
4.34					< 0.05

Tab. 15

„C-II"

5.19	4.922				
6.055		0.676			
4.235			0.225		
5.215				-6.93	
5.46					< 0.05
3.78					
5.25					
4.865					
4.725					

Tab. 14,15 Viskosität

Gruppe: „A-I" Tab. 16 →

Patienten	WERT 0					WERT 1					
	1	2	3	4		1	2	3	4	5	6
	Hämatokrit proz	Mittelwert	Standardabweich	Standardfehler		Hämatokrit proz.	Mittelwert	Standardabweich.	Standardfehler	proz. Änderg. o/1	Signifikanz o/1
Ko	52	46.4				47	41.825				
Ze	46										
Ma	45		2.905			45		17.282			
Kr	49.5					48					
Za	45			1.027		43			6.11		
KV	43.7					45					
Wa	49					53				- 10.82	
Ho	45					53					< 0.05

Gruppe: „A-II" Tab. 17 →

Wi	46.4	47.361				40.8	46.464				
Br	50.3					44					
AL	46		3.064			46		4.228			
Da	48					48					
Fi	49			0.819		50.3			1.13		
Sp	47.7					49.2					
Dr	40.4					44				- 1.89	
Bö	44.5					49					
Lo	44					42					< 0.05
Re	47					45					
B	52					56					
Pam	47					40.2					
Kü	50.3					48					
Me	50.2					48					

Hämatokrit

← Tab. 16,17 →

Tab. 16 (A-I)

WERT 2						WERT 3					
1 Hämatokrit proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2	1 Hämatokrit proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweich.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/3	6 Signifikanz 0/3
45.6	48.088					47	46.975				
49						48					
44		6.873				45		2.233			
48						47.5					
44			2.43			44			0.789		
42						45					
64				+2.53		51				+0.15	
48					<0.05	48					

Tab 17 (A-II)

45.7	49.064					46	47.586				
43.5						44.2					
48		5.484				48		4.18			
53						48.5					
51			1.466			55			1.117		
58						48					
43.8				+3.59		40.8				+0.47	
48						45					
40					<0.05	43					<0.05
46						46					
59						53					
54						44.6					
49.9						51					
47						53					

Tab. 16 II

Hämatokrit

Tab. 18 →

Gruppe: „C-I"

Patienten	WERT 0 1 Hämatokrit proz.	WERT 0 2 Mittelwert	WERT 0 3 Standabweich.	WERT 0 4 Standardfehler	WERT 1 1 Hämatokrit proz.	WERT 1 2 Mittelwert	WERT 1 3 Standabweich.	WERT 1 4 Standardfehler	WERT 1 5 proz. Änderg. o/1	WERT 1 6 Signifikanz o/1
Ho	48	36.8			54	48.6				
KV	45		20.681		49		3.209			
Ko	48			9.249	47			1.435		
Ma	43				46				+32.06	
Za					47					< 0.05

Tab. 19 →

Gruppe: „C-II"

Kü	47	46.556					41.111				
Fi	51		4.216			51		15.72			
Sp	45			1.405		47			5.24		
Dr	41					42				-11.69	
Bö	45					46					< 0.05
Lo	43					42					
Pa	51					50					
Br	43					47					
Me	53					45					

Hämatokrit

← Tab. 18,19 →

Tab. 18 „C-I"

WERT 2					
1 Hämatokrit proz.	2 Mittelwert	3 Standardabweichg.	4 Standardfehler	5 proz. Änderg. 0/2	6 Signifikanz 0/2
46	46.				
46		1.225			
48			0.548		
45				+25	
45					<0.05

Tab. 19

„C-II"

48	46.333				
52		3.279			
45			1.093		
43				−0.47	
47					<0.05
44					
42					
46					
50					

Tab. 18,19 Hämatokrit

Korrelation	Gruppe	Korrelations-Koeffizient (r)		
		Wert 1	Wert 2	Wert 3
PAT Harnsäure	A-I	-0,427	0.245	0.061
	A-II	0,276	0.046	0.214
	C-I	0,871	0.408	
	C-II	0.729	- 0.012	
PAT Quick	A-II	- 0.049	0.635	- 0.416
	C-II	0.062	0.132	
PAT Viskosität	A-I	- 0.211	0.204	0.416
	A-II	- 0.069	- 0.335	- 0.001
	C-I	0.789	- 0.463	
	C-II	0.347	- 0.08	

Korrelationen Tab. 20

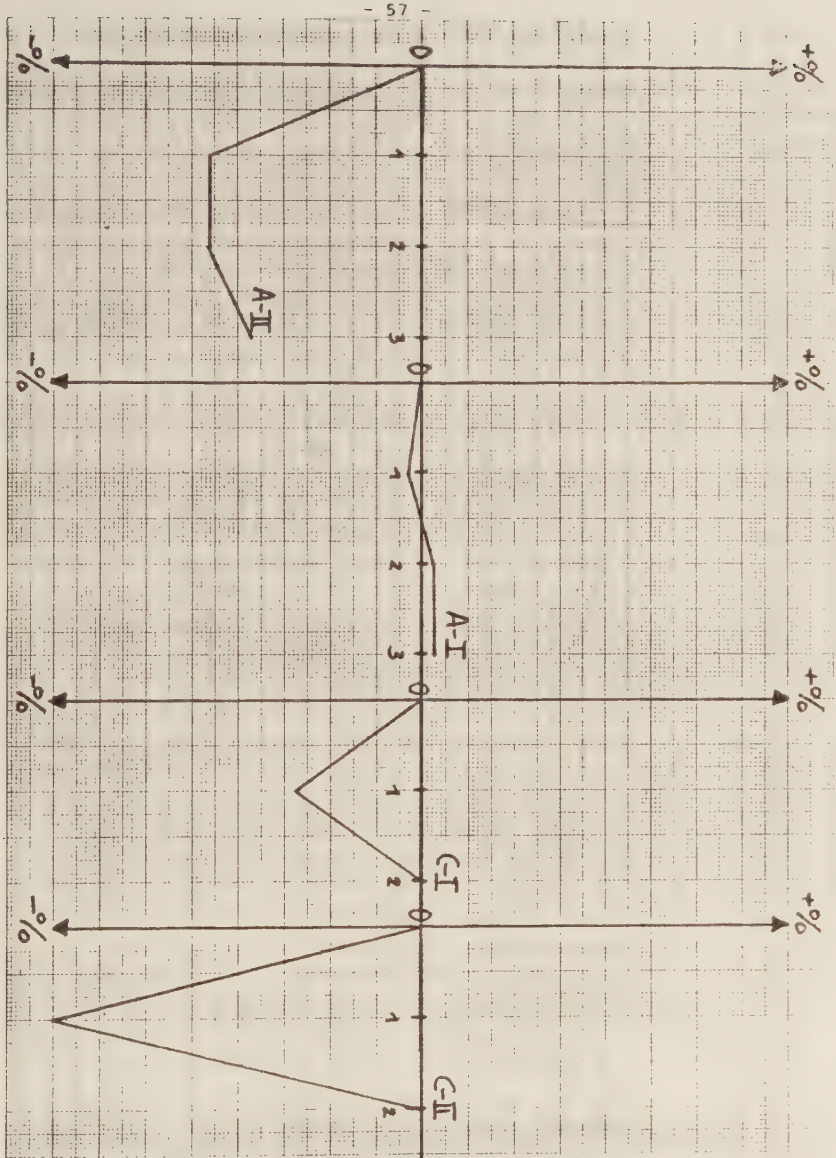


Diagramm 1:
mittelwerte in Prozent

Veränderungen der PAT-
(Tab. 2-5, Spalten 5)

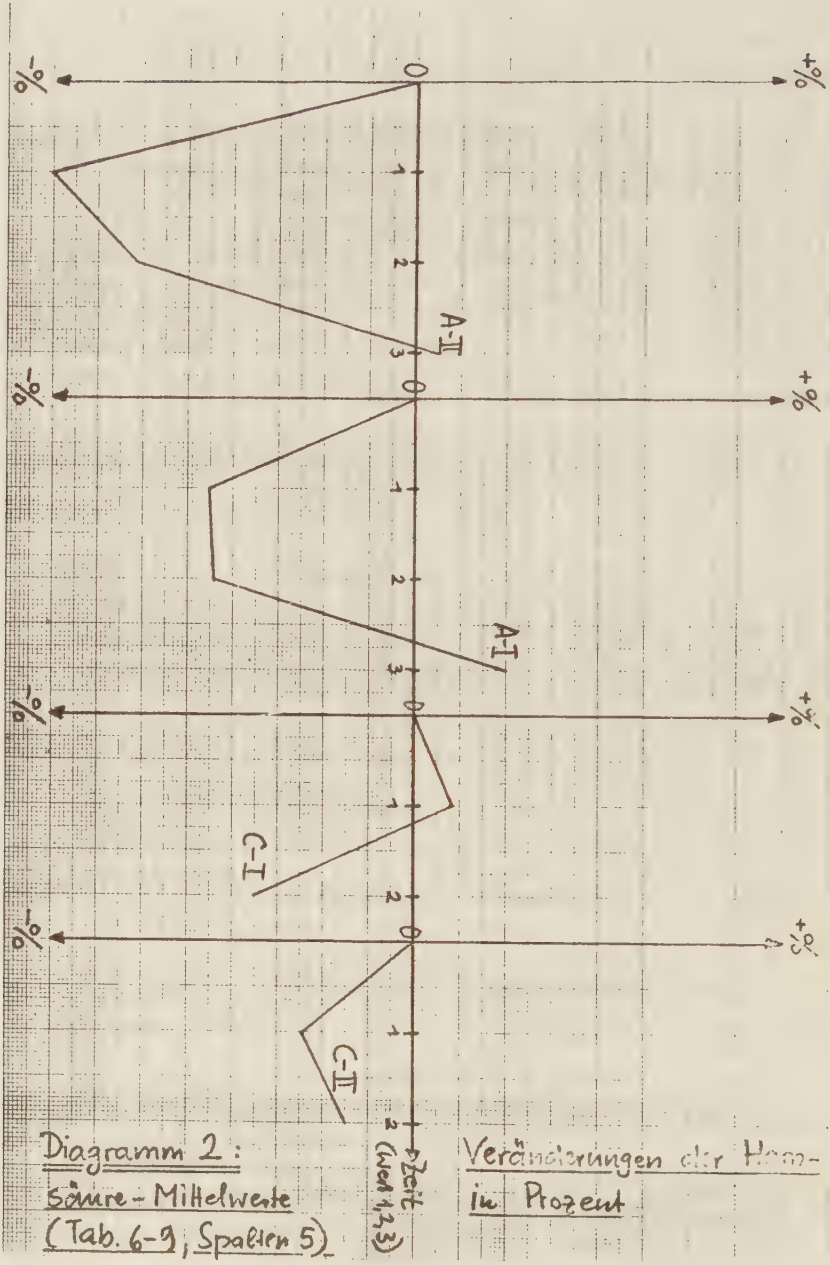


Diagramm 2:
Säure-Mittelwerte
(Tab. 6-9, Spalten 5)

Veränderungen der Harn-
in Prozent

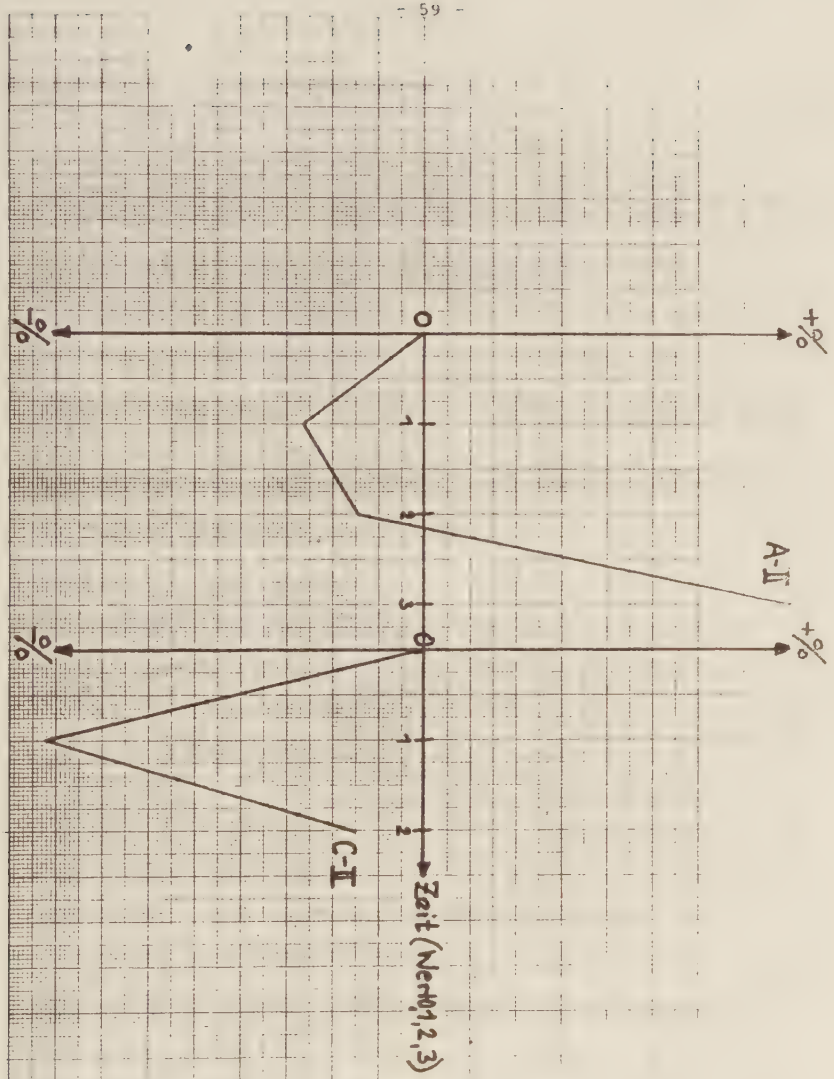


Diagramm 3: Veränderungen der Quick-Mittelwerte in Prozent (Tab. 10, 11; Spalten 5)

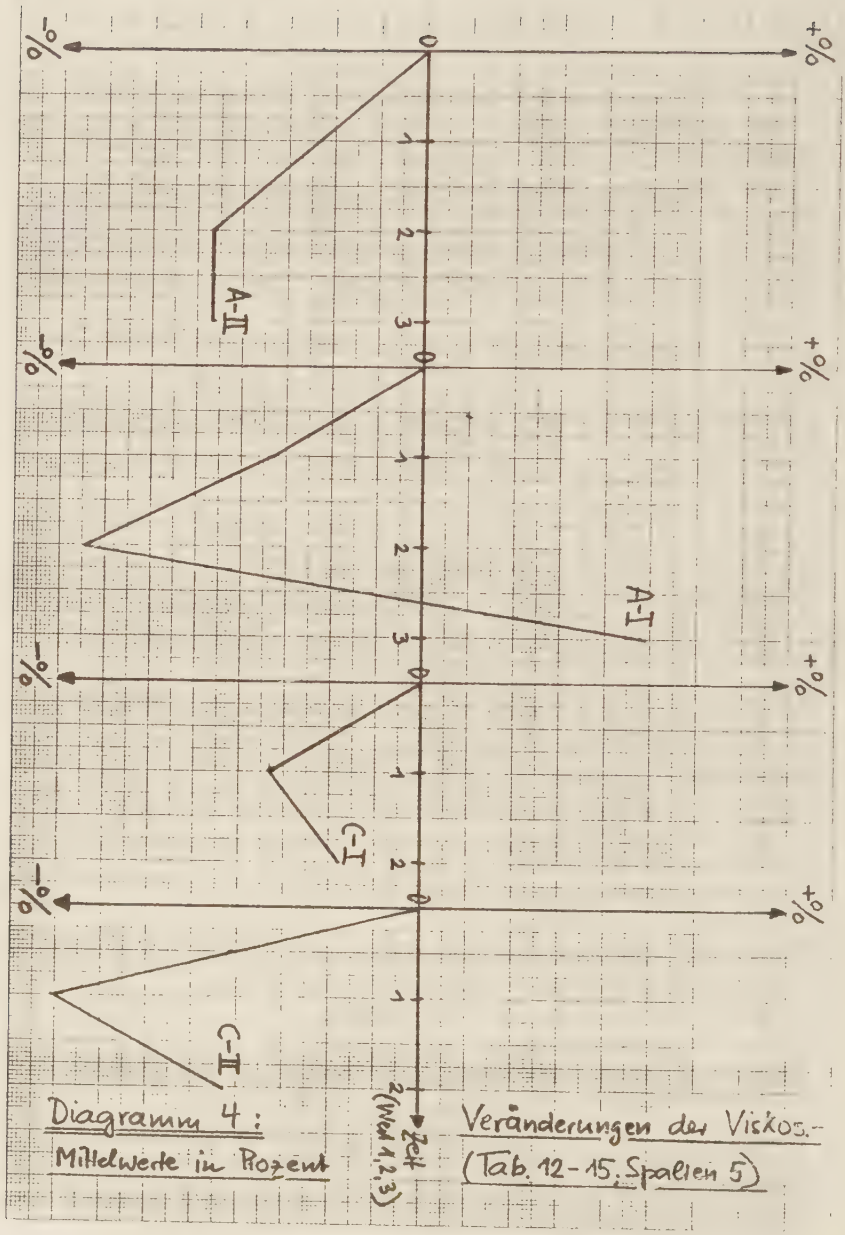


Diagramm 4:
Mittelwerte in Prozent

Veränderungen der Viskos.-
(Tab. 12-15, Spalten 5)

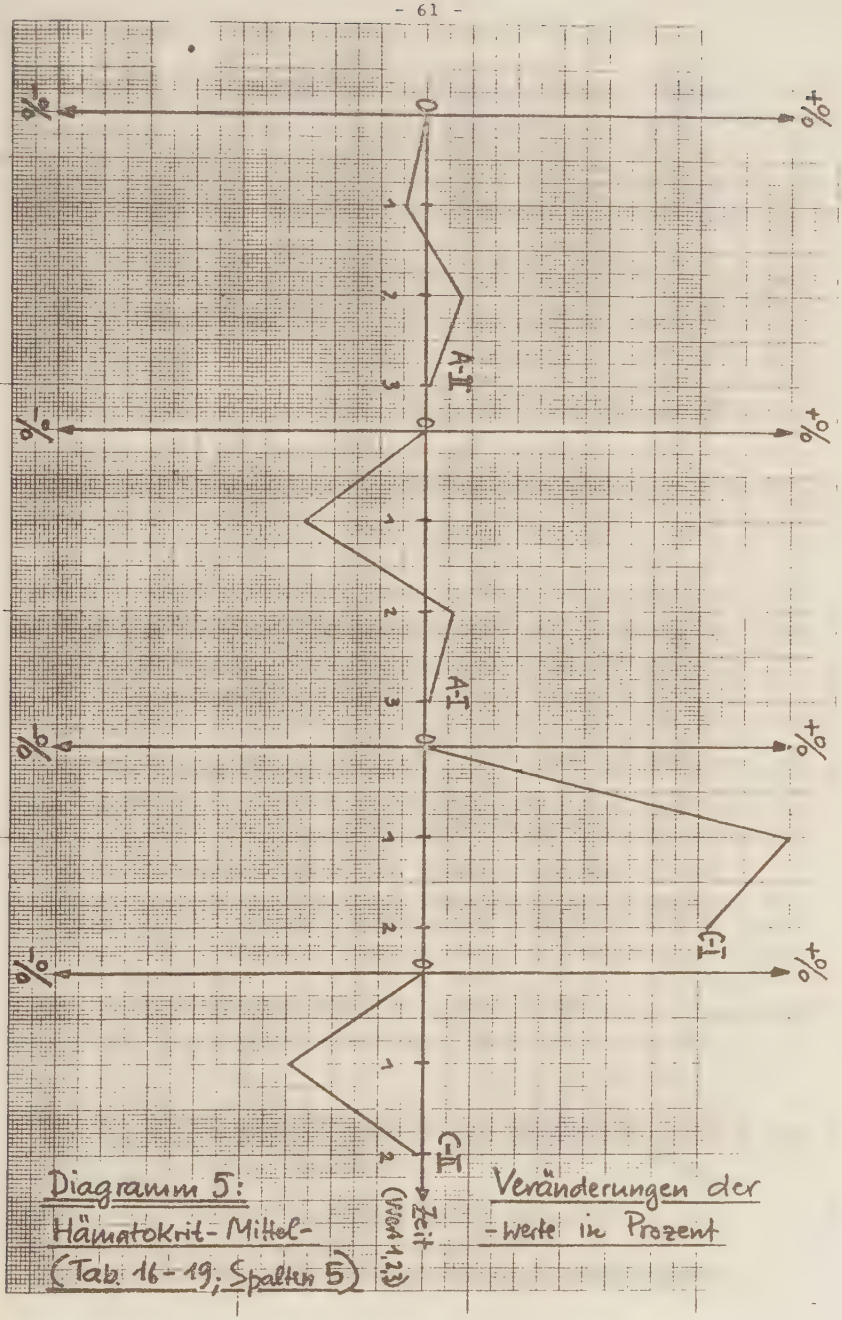


Diagramm 5:
Hämatokrit-Mittel-
(Tab. 16-19; Spalten 5)

Veränderungen der
-werte in Prozent

4. Entwicklung der Meßwerte

PAT - Stufen
(Tabellen 2, 3, 4, 5)

Unter Anturano kam es bei den Marcumar-Patienten (Tab. 3) zu einer sehr signifikanten ($p < 0,005$) Beeinflussung des PAT (Spalten 6), der im Mittelwert nach einer und nach zwei Wochen um 17,89 % (Spalte 5) niedriger ausfiel als vor der Anturano-Behandlung. Das Meßergebnis nach Absetzen des Anturano war im Vergleich zum Ausgangswert statistisch nicht signifikant. Bei 4 von 14 Patienten (Spalte 1) blieb die Aggregationsneigung unter Anturano unverändert pathologisch. Nur sehr geringfügig schwankten die Mittelwerte (Tab. 2, Spalten 2) bei den Nicht-Marcumarpatienten (Tab. 2) unter Anturano: nach einer Woche ein Abfall um 1,5 % (Spalten 5), nach zwei Wochen ein Anstieg um 1,48 %, nach Absetzen des Anturano ein Anstieg um 1,48 %. Diese Messungen waren statistisch nicht signifikant (Spalten 6). Bei 3 von 8 nicht marcumarisierten Patienten (Spalte 1) zeigte sich unter Anturano eine höhere PAT-Stufe als vorher; bei einem Patienten blieb die PAT-Stufe 5 unverändert.

Das Colfarit-Untersuchungsergebnis bei Marcumar-Patienten (Tab. 5) bezogen auf den PAT war ebenfalls statistisch sehr signifikant ($p > 0,005$) (Spalte 6). Unter Colfarit kam es bei 8 von 9 Patienten zu niedrigeren PAT-Stufen (Spalte 1). Der Mittelwert des PAT fiel unter Colfarit um 31,08 % (Spalte 2).

Bei Marcumar-Patienten erwies sich Colfarit im Vergleich zu Anturano in dieser Untersuchung als nahezu doppelt wirksam. Diese Schlußfolgerung ist auch statistisch begründet. Da beide Ergebnisse auf dem gleichen statistischen Niveau signifikant waren, sind zur Beurteilung der größeren Wirk-

samkeit des einen oder anderen Medikaments die prozentualen Änderungen der Mittelwerte (Spalten 5, Tab. 3,5) heranzuziehen: bei Anturano 17,89 %, bei Colfarit 31,08 %.

Statistisch nicht signifikant waren die PAT-Meßergebnisse unter Colfarit bei Patienten ohne Marcumar (Tab. 4, Spalten 6). Bei 3 von 5 Patienten dieser Gruppe kam es unter Colfarit zu einer Senkung des PAT-Ergebnisses, bei 2 Patienten zu einer Erhöhung um eine halbe Stufe (Spalten 1). Der Mittelwert war um 10,81 % gefallen (Spalte 2).

Prothrombinzeit nach Quick
(Tabellen 10, 11)

Sowohl unter Anturano (Tab. 10) als auch unter Colfarit (Tab. 11) kam es zu einem Absinken des Quickwerts bei den Marcumar-Patienten. Diese Messungen waren statistisch nicht signifikant (Spalten 6). Der Abfall betrug unter Anturano 10,82 % (Spalte 5), unter Colfarit (Tab. 11, Spalte 5) 8,20 %. Nach Absetzen des Anturano, nicht jedoch nach Absetzen des Colfarit, zeigte sich ein statistisch sehr signifikanter ($p > 0,005$) (Spalte 6) Anstieg des Quickwerts um 32,60 %. Die Marcumar-Dosis wurde bei den Patienten unter Anturano in der Regel nur geringfügig variiert. Bei 3 von 14 Patienten der Gruppe "A-II" wurde die Dosis unverändert beibehalten. Hier kam es unter Anturano zu einem Absinken des Quickwerts und nach Absetzen des Anturano zu einem Anstieg. Bei weiteren 2 Patienten wurde die Dosis um eine halbe Tablette reduziert. Auch hier kam es zu einem erniedrigten Quickwert, allerdings blieb der Anstieg nach Absetzen des Anturano aus. Um mehr als 1 1/2 Tabletten wurde die Marcumar-Dosis bei 3 Patienten niedriger dosiert. Hier fiel der Quickwert zunächst stark ab, um nach Absetzen des Anturano anzusteigen. Die übrigen Dosisvariationen des Mar-

cumar lagen zwischen 1 und einer halben Tablette.

Nach einer Woche Anturano war bei 11 von 14 Patienten der Gruppe "A-II" der Quickwert gesunken. Nach zwei Wochen lag der Quickwert im Vergleich zum Ausgangswert bei 10 Patienten niedriger. Ein Vergleich zwischen der Kontrolle nach einer und nach zwei Wochen Anturano erbrachte nur bei 4 Patienten einen niedrigeren Quickwert als nach einer Woche. Nach Absetzen des Anturano stieg der Quickwert bei 11 von 14 Patienten im Vergleich zum Ausgangswert an. Bei 6 von 14 Patienten betrug der Quickwert-Anstieg nach Absetzen des Anturano 10 % oder mehr.

Harnsäure
(Tabellen 6, 7, 8, 9)

Vor Beginn der Anturano-Einnahme hatten 2 von 14 Marcumar-Patienten der Gruppe "A-II" einen erhöhten Harnsäurespiegel von 6,9 mg % pro 100 ml Serum (Tab. 7, Spalte 1). Die urikosurische Wirkung des Anturano trat sofort ein. Der Harnsäuremittelwert der Gruppe "A-II" fiel nach einer Woche um 58,99 %, nach zwei Wochen um 44,42 % (Spalten 2). Diese Ergebnisse waren statistisch sehr signifikant ($p > 0,005$) (Spalten 6).

Vier von 8 nicht marcumarisierten Patienten hatten vor Versuchsbeginn einen erhöhten Harnsäurewert (Tab. 6, Spalte 1). Bei 7 von 8 dieser Patienten fiel der Harnsäurewert unter Anturano in den unteren Normbereich. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant (Spalte 6). Ein Vergleich des prozentualen Abfalls der HS-Mittelwerte zeigt, daß Anturano den HS-Spiegel bei Marcumar-Patienten nahezu doppelt so stark senken konnte wie bei Nicht-Marcumar-Patienten.

Auch unter Colfarit nahmen die Harnsäuremittelwerte ab, allerdings nur bei Marcumar-Patienten (Tab. 9, Spalten 2). Der Harnsäure-Abfall unter Colfarit bei Marcumar-Patienten war viel geringer als unter Anturano. Während unter Anturano der Mittelwert nach einer Woche von 5.436 auf 2.22 gesunken war, nahm der Mittelwert unter Colfarit nur von 5.967 auf 4.878 ab. Bei den Nicht-Marcumar-Patienten der Gruppe "C-I" kam es unter Colfarit im Mittel zu einem Anstieg der Harnsäurewerte von 6.480 vor Versuchsbeginn auf 6.820 während des Versuchs (Tab. 8, Spalten 2). 3 der 5 Patienten dieser Gruppe hatten vor Colfariteinnahme einen erhöhten Harnsäurewert. Nach einer Woche Colfarit hatten 4 von 5 Patienten einen erhöhten Harnsäurewert (Spalte 1). Nach Absetzen des Colfarit kam es zu einem Abfall um 26,23 %. Sowohl bei den Marcumar-Patienten als auch bei den Nicht-Marcumar-Patienten waren die Veränderungen des Harnsäurespiegels unter Colfarit im Vergleich zum Ausgangswert statistisch nicht signifikant (Spalten 6), mit einer Ausnahme. Bei den Marcumar-Patienten war die Differenz vor Colfariteinnahme und nach Absetzen des Medikaments statistisch signifikant.

Aus den Meßreihen der Harnsäure und des PAT wurde eine statistische Korrelation erstellt. Obwohl die Meßergebnisse unter Anturano bei den Marcumar-Patienten statistisch signifikant waren, errechnete sich nur ein Korrelationskoeffizient von 0,276 (Tab. 20). Statistisch gesehen kann man nicht von einer genügenden Korrelation der beiden Meßreihen sprechen.

Viskosität
(Tabellen 12, 13, 14, 15)

Die Vollblutviskosität nahm bei Marcumar- und Nicht-Marcumar-Patienten sowohl unter Anturano als auch unter Col-

farit ab. Bei allen vier Patientengruppen ergab sich keine statistische Signifikanz (jeweils Spalte 6). Bei 7 Marcumar-Patienten der Gruppe "A-II" lag der Viskositätswert vor der Anturano-Einnahme unter der Norm, während bei allen nicht marcumarisierten Patienten die Meßwerte vor Versuchsbeginn im Normbereich lagen (jeweils Spalten 1). Die statistische Prüfung, ob ein Einfluß auf die Thrombozyten-Aggregation über die Veränderung der Viskosität erreicht worden ist oder nicht, ergab keine Korrelation der Meßreihen des PAT und der Viskosität (Tab. 20).

Hämatokrit

(Tabellen 16, 17, 18, 19)

Die Hämatokrit-Ergebnisse sämtlicher vier Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant (Spalten 6). Mit einer Ausnahme hatten alle Patienten vor der Tabletteneinnahme einen normalen Hämatokrit. Bei den Marcumar-Patienten der Gruppe "A-II" kam es unter Anturano nur zu unwesentlichen Hämatokritschwankungen (Tab. 17, Spalten 1); unter Colfarit fiel der Hämatokrit-Mittelwert der Marcumar-Patienten um 11,69 % (Tab. 19, Spalte 2). Größere Schwankungen zeigte der Hämatokrit bei den Nicht-Marcumar-Patienten unter Colfarit (Tab. 18).

Diagramme

Am Verlauf der Änderungen der Mittelwerte, ausgedrückt in Prozent der Änderung im Vergleich zum Wert 0, kann man verfolgen, daß bei den Marcumar-Patienten sowohl unter Anturano als auch unter Colfarit bei allen Meßreihen die Verschiebungen gleichsinnig waren. Bei diesen Patienten fielen alle Meßwerte des PAT, des Quick, der Harnsäure, der

Viskosität und des Hämatokrit. Ebenso verhielt es sich bei der nicht marcumarisierten Patientengruppe unter dem Einfluß von Anturano. Bei der Gruppe " C-I " der 5 nicht marcumarisierten Patienten unter Colfarit kam es zu einem PAT- und Viskositäts-Abfall und zu einem Hämatokrit und Harnsäure-Anstieg.

5. Nebenwirkungen der Testmedikamente

Keiner der Patienten klagte über Nebenwirkungen unter Anturano. Dagegen konnten 5 Marcumar-Patienten und 3 nicht marcumarisierte Patienten nicht am Colfarit-Versuch teilnehmen, weil sie wegen Magenschmerzen, Zahnfleisch- oder Nasenbluten das Medikament absetzen mußten.

6. Teil: DISKUSSION

Unter den beiden Testmedikamenten Anturano und Colfarit, die nach ihrem chemischen Aufbau nicht miteinander verwandt sind, kam es nur bei den mit Marcumar antikoagulierten Patienten zu statistisch signifikanten PAT-Veränderungen. Für sich allein und ohne Kombination mit Marcumar erbrachte weder das Urikosurikum Anturano noch der Entzündungshemmer Colfarit - bei letzterem insoweit allerdings abweichend von fremden Untersuchungsergebnissen (7, 94, 96, 65) - eine statistisch signifikante Beeinflussung der Thrombozyten-Aggregation.

Die grundverschiedenen Ergebnisse bei Patienten mit und ohne Marcumar sind unerwartet und verlangen nach einer Erklärung. Da es sich um eine empirische Untersuchung

(bezogen auf den PAT nach qualitativen Methoden) gehandelt hat, kann das Testergebnis nur spekulativ gedeutet werden. Dies ist möglich durch einen Vergleich der Meßreihen untereinander, der Trends aufzeigt, vor allen Dingen am gleichsinnigen Verhalten des Quickwerts und der Harnsäure bei Marcumar-Patienten.

Mit der Aggregationshemmung, ablesbar an niedrigeren PAT-Stufen, ging eine verstärkte Antikoagulantienwirkung einher. Der Quickwert sank bei den antikoagulierten Patienten unter den beiden Testmedikamenten ab, und zwar bei Anturano um 10,82 % (keine statistische Signifikanz) und bei Colfarit um 8,20 % (keine statistische Signifikanz). Ein etwaiger Zusammenhang zwischen der Aggregationshemmung und der verstärkten Antikoagulation erscheint nach den vorliegenden Meßergebnissen nicht ganz abwegig. Die Ergebnisse bei den nicht antikoagulierten Patienten sprechen für die Parallelität zwischen verstärkter Antikoagulation und der Aggregationshemmung. Bei Patienten ohne Marcumar kam es nämlich zu keiner statistisch signifikanten Beeinflussung der Thrombozyten-Aggregation. Der Quickwert wurde bei diesen Patienten nicht gemessen, da er im Normbereich für gesunde Probanden vermutet wurde. Bei den Patienten ohne Marcumar wurde demnach davon ausgegangen, daß bei ihnen keinerlei Antikoagulation vorhanden war, die durch eines der beiden Testmedikamente verstärkt hätte werden können. Wo es keine verstärkte Antikoagulationswirkung gab, blieb auch die Aggregationshemmung aus.

Die Erwägung, daß eine verstärkte Antikoagulantienwirkung eine Aggregationshemmung der Thrombozyten auslösen kann, wird durch ein Untersuchungsergebnis Breddins (8) gestützt. Er hatte bei zwei Patienten, die vorübergehend marcumarisiert worden waren, eine Normalisierung des PAT-Ergebnisses beobachtet. In einem weiteren Versuch mit eben-

falls antikoagulierten Herzinfarkt-Patienten wies Breddin bei einem Drittel der Fälle eine zeitweilige Besserung, beim zweiten Drittel eine Normalisierung des vorher pathologischen PAT und beim letzten Drittel keine Beeinflussung des Tests nach.

Aus dem abgesunkenen Quickwert kann man beim vorliegenden Ergebnis darauf schließen, daß sowohl Anturano als auch Colfarit die Antikoagulantien-Wirkung verstärkt haben. Dieser Effekt war vor allem für Anturano aufgrund eingehender Forschungen (30, 32, 48, 62, 80) über die Interferenz von Antikoagulantien mit Sulfinpyrazonen (Anturano) zu erwarten gewesen. Eine Verstärkung der Antikoagulantienwirkung unter Colfarit (ASS) ist hingegen in der Literatur nicht unbestritten (69, 80), aber am vorliegenden Meßergebnis als Tatsache abzulesen. Da der Schlüssel für die Wirksamkeit der beiden Testmedikamente in der Parallelität zwischen Aggregationshemmung und verstärkter Antikoagulantienwirkung zu liegen scheint, soll im folgenden das eigene Meßergebnis anhand kongruenter Forschungen bewiesen werden.

Von Anturano weiß man, daß es die antikoagulierende Wirkung des Marcumar potenziert (48, 32). Dies geschieht durch ein Verdrängen des Marcumar durch Anturano aus der Eiweißbindung. Die pharmakologische Wirkung eines Medikaments wird bestimmt durch seinen nicht eiweißgebundenen Substanzanteil im Plasma (48, 32, 51). Der an Albumin oder Globulin gebundene Substanzanteil ist pharmakologisch inaktiv. Drogen, die selbst eine hohe Eiweißbindung aufweisen, sind prädestiniert, andere aus der Eiweißbindung zu verdrängen. Diese Voraussetzung ist bei Anturano gegeben, da es zu mehr als 95 % an Eiweiß gebunden ist (48) und die Coumarine (Eiweißbindung 97 - 99 %) verdrängen kann. Wie stark Anturano die Marcumar-Wirkung zu potenzieren vermag, läßt

sich aus einer einfachen Überlegung ableiten. Wenn eine Substanz wie das Marcumar, das zu 97 - 99 % an Eiweiß gebunden ist, auch nur um 1 - 3 % aus seinem angestammten Platz in der Proteinbindung verdrängt wird, so bedeutet dies bereits eine Verdoppelung der wirksamen Menge der Coumarine.

Der Mechanismus, durch welchen die Coumarin-Wirkung unter ASS verstärkt wird, ist noch Gegenstand der Spekulation. Koch-Weser (48) nimmt an, daß eine Potenzierung hier nur eine unbedeutende Rolle spielt. Vielmehr glaubt er, daß das Schicksal der Coumarine im Körper, also ihre Verweildauer und ihr Abbau, durch ASS beeinflußt wird. Soloway (83) vermutet, daß ASS die fibrinolytische Aktivität des Plasmas erhöht und Vitamin K - abhängige Prokoagulantien unterdrückt. Nach Sigell (80) verlängert ASS - Dosen von täglich 3 g - die Prothrombinzeit sowohl bei antikoagulierten wie auch bei nicht-antikoagulierten Patienten. Pierson (69) dagegen schließt eine Hypoprothrombinämie unter ASS aus, weil bei seinen Versuchen die Veränderungen am Prothrombinspiegel selbst bei antikoagulierten Patienten gering waren. Koch-Weser (48) berichtet, daß bei gesunden Normalpersonen die Aktivität des Prothrombinkomplexes durch ASS herabgesetzt wird.

Da eine verstärkte Antikoagulantienwirkung mit der Aggregationshemmung einherzugehen scheint, stellt sich die Frage, ob nicht Marcumar selbst aggregationshemmende Eigenschaften besitzt. Da Anturano die antikoagulierende Eigenschaft des Marcumar verstärkt, ist es denkbar, daß es auch einen eventuell latent vorhandenen aggregationshemmenden Effekt des Marcumar potenzieren kann. Abgesehen von der bereits zitierten Beobachtung Breddins über eine Aggregationshemmung durch Antikoagulantien sind Angaben hierüber in der Literatur spärlich.

Hess (39) schreibt den Antikoagulantien vom Dicoumaroltyp keine Wirkung auf die Blutplättchen zu. Er glaubt auch nicht, daß die Dicoumarole die Bildung von Plättchenthromben verhindern können. Seitz (77) verglich Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, die unter Marcumar-Langzeittherapie standen, mit solchen ohne Antikoagulantien. Der Prozentsatz der pathologischen PAT-Stufen war bei beiden Gruppen etwa gleich groß.

Muratova (57) berichtet von in-vivo-Tests bei Ratten, Albino-Kaninchen und Guinea-Schweinen. Unter zwei Dicoumarol-Präparaten war die allererste Phase der Thrombusbildung im arteriellen System gestoppt, auch dann, wenn dem plättchenreichen Plasma der Tiere ADP zugesetzt wurde. Muratova verweist auch auf in-vitro-Versuche Cepelaks, der bei Dicoumarol-Präparaten ebenfalls eine Hemmung der Plättchenaggregation entdeckt hatte. Roubal (73) erwähnt einen aggregationshemmenden Effekt der Coumarine sowie einen stabilisierenden Effekt dieser Antikoagulantien auf die Erythrozytenmembran. Die Beziehungen der Blutplättchen und der Antikoagulantien bedürfen noch weiterer Forschungen.

Möglicherweise wirken die Antikoagulantien mittelbar über eine Verminderung der Aktivität des Prothrombinkomplexes auf die Aggregation der Thrombozyten ein. Im antikoagulierten Blut wird Thrombin in vermindertem Maß aus Prothrombin freigesetzt. Thrombin aber provoziert als einer der stärksten Reizfaktoren für die Thrombozyten deren Aggregation. Bei der vorliegenden Untersuchung war der Prothrombinindex der Patienten unter der Kombination Anturano und Marcumar extrem erniedrigt.

Der Beweis, ob Marcumar bei der vorliegenden Untersuchung selbst aggregationshemmend gewirkt hat, kann nicht erbracht werden, da die Patienten bei Versuchsbeginn bereits unter

Marcumar-Langzeittherapie standen, der erste Versuchstag also nicht mit dem ersten Marcumar-Einnahmetag zusammenfiel.

Ein Meßergebnis scheint gegen eine enge Beziehung von Aggregationshemmung und Antikoagulation zu sprechen: Nach Absetzen des Anturano stieg der Quickwert statistisch sehr signifikant um 32,60 % an. Das PAT-Ergebnis blieb aber nahezu unverändert. Es zeigt sich also an diesem Ergebnis keine Parallelität zwischen Antikoagulation und Aggregationshemmung. Allerdings könnte sich dieser Widerspruch als ein scheinbarer herausstellen, falls hier die Blutplättchen-Überlebenszeit, die durch Anturano verlängert wird, mit ins Spiel kommt und so die Reaktion der Blutplättchen auf die veränderte Antikoagulantiensituation verzögert wird. Ein interessanter Gegenstand weiterer Forschungen wäre auch, ob eventuell durch andere Antikoagulantien als das Phenprocoumarol Marcumar in Verbindung mit Anturano oder Colfarit noch bessere aggregationshemmende Effekte erzielt werden könnten.

Vergleich Anturano und Colfarit

Unter Anturano und unter Colfarit kam es bei den Marcumar-Patienten zu einer statistisch sehr signifikanten PAT-Veränderung. Das Ausmaß der Änderung war unter Colfarit doppelt so groß wie unter Anturano. Da beide Ergebnisse auf dem gleichen statistischen Niveau signifikant waren, läßt sich die größere Wirksamkeit des Colfarit am Vergleich der prozentualen Änderungen der Mittelwerte ablesen. Nach einer Woche Colfarit war das PAT-Ergebnis um 31,08 % gesunken, nach einer Woche Anturano um 17,89 %.

In die Diskussion, ob Anturano oder Colfarit in Verbindung mit Marcumar als Aggregationshemmer vorzuziehen ist, müssen noch andere Untersuchungsergebnisse und die Erörterung der Nebenwirkungen beider Medikamente mit einbezogen werden. Die Tatsache, daß es bei den Marcumar-Patienten unter beiden Testmedikamenten zu PAT-Veränderungen gekommen ist, lenkt den Blick auf die Begleituntersuchungen. Offenbar müssen im Blut der antikoagulierten Patienten Faktoren mit Anturano und Colfarit zusammengespielt haben, die im Blut der Patienten ohne Marcumar nicht vorhanden sind.

Wichtigste Komponente in diesem Zusammenhang scheint bei der vorliegenden Untersuchung der Harnsäurespiegel zu sein. Bei den Marcumar-Patienten verhielten sich PAT-Ergebnisse und Harnsäuremessungen gleichsinnig (Tab. 3, 5, 7, 9). In der Gruppe " A-II " waren die Ergebnisse statistisch sehr signifikant, in der Gruppe " C-II " nur das PAT-Ergebnis und der Harnsäurewert nach Absetzen des Colfarit (Spalten 6). Nicht gleichsinnig dagegen verhielten sich Harnsäure- und PAT-Ergebnisse bei den Patienten ohne Marcumar.

Wie im Teil Aggregationsgeschehen erwähnt, ist ein erhöhter Harnsäurespiegel ein Reizfaktor für die Thrombozyten-Aggregation. Anturano ist ein Urikosurikum. Bei den Marcumar-Patienten senkte es den Harnsäurespiegel statistisch sehr signifikant um 58,99 %. Obwohl sich aus den Harnsäure- und PAT-Meßreihen keine statistische Korrelation (Tab. 20) ergab, was wahrscheinlich auf die kleinen Patientengruppen zurückzuführen ist, liegt doch die Vermutung nahe, daß die Thrombozyten-Aggregation indirekt über die Beeinflussung des Harnsäurespiegels gesteuert wurde.

Bei den Nicht-Marcumar-Patienten senkte Anturano den Harnsäurespiegel um 33 %, also nur etwa halb soviel wie bei den Marcumar-Patienten. Hier blieb eine Beeinflussung des PAT-Ergebnisses aus. Daß die Senkung des Harnsäurespiegels in der vorliegenden Untersuchung bei Marcumar-Patienten unter Anturano nahezu doppelt so groß war wie bei Patienten ohne Marcumar, deutet auf einen in der Literatur beschriebenen urikosurischen Effekt der Coumarine selbst hin.

Einen urikosurischen Effekt der Coumarine entdeckten unter anderen Sougin-Mibashan (84), Thompson (87) und Christensen (12). Bei einer Untersuchung von Christensen verursachte eine einmalige Dicoumarol-Dosis von 400 bis 500 mg bei 4 Patienten eine erhöhte Harnsäure-Ausscheidung. Sowohl die Harnsäure-Clearance als auch das Verhältnis Harnsäure-Clearance zu Kreatinin-Clearance zeigte erhöhte Werte. Christensen gibt an, daß der Mechanismus des urikosurischen Effekts der Dicoumarole noch ungeklärt sei. Er hält es für möglich, daß ein Metabolit der Dicoumarole urikosurische Wirkung entfaltet.

Ein weiteres Untersuchungsergebnis stützt die Vermutung, daß Marcumar im vorliegenden Fall urikosurisch gewirkt hat. Unter Colfarit kam es bei den Marcumar-Patienten zu einem Harnsäure-Abfall (statistisch nicht signifikant) um 18 %, bei den nicht marcumarisierten Probanden zu einem Harnsäure-Anstieg um 5,24 %. Es wäre eigentlich auch ein Anstieg des Harnsäurewerts bei den Marcumar-Patienten unter Colfarit zu erwarten gewesen, da Oyer (67), Krakoff (49) und Yü (98) unter anderen beschreiben, daß ASS in kleiner Dosierung (im vorliegenden Fall 1,5 g pro Tag) harnsäureretinierend wirkt. Nach Krakoff ist eine urikosurische Wirkung mit Salicylaten erst ab einer Dosierung von 3 g pro Tag zu erreichen. Daß es bei den Marcumar-Patienten

In die Diskussion, ob Anturano oder Colfarit in Verbindung mit Marcumar als Aggregationshemmer vorzuziehen ist, müssen noch andere Untersuchungsergebnisse und die Erörterung der Nebenwirkungen beider Medikamente mit einbezogen werden. Die Tatsache, daß es bei den Marcumar-Patienten unter beiden Testmedikamenten zu PAT-Veränderungen gekommen ist, lenkt den Blick auf die Begleituntersuchungen. Offenbar müssen im Blut der antikoagulierten Patienten Faktoren mit Anturano und Colfarit zusammengespielt haben, die im Blut der Patienten ohne Marcumar nicht vorhanden sind.

Wichtigste Komponente in diesem Zusammenhang scheint bei der vorliegenden Untersuchung der Harnsäurespiegel zu sein. Bei den Marcumar-Patienten verhielten sich PAT-Ergebnisse und Harnsäuremessungen gleichsinnig (Tab. 3, 5, 7, 9). In der Gruppe " A-II " waren die Ergebnisse statistisch sehr signifikant, in der Gruppe " C-II " nur das PAT-Ergebnis und der Harnsäurewert nach Absetzen des Colfarit (Spalten 6). Nicht gleichsinnig dagegen verhielten sich Harnsäure- und PAT-Ergebnisse bei den Patienten ohne Marcumar.

Wie im Teil Aggregationsgeschehen erwähnt, ist ein erhöhter Harnsäurespiegel ein Reizfaktor für die Thrombozyten-Aggregation. Anturano ist ein Urikosurikum. Bei den Marcumar-Patienten senkte es den Harnsäurespiegel statistisch sehr signifikant um 58,99 %. Obwohl sich aus den Harnsäure- und PAT-Meßreihen keine statistische Korrelation (Tab. 20) ergab, was wahrscheinlich auf die kleinen Patientengruppen zurückzuführen ist, liegt doch die Vermutung nahe, daß die Thrombozyten-Aggregation indirekt über die Beeinflussung des Harnsäurespiegels gesteuert wurde.

Bei den Nicht-Marcumar-Patienten senkte Anturano den Harnsäurespiegel um 33 %, also nur etwa halb soviel wie bei den Marcumar-Patienten. Hier blieb eine Beeinflussung des PAT-Ergebnisses aus. Daß die Senkung des Harnsäurespiegels in der vorliegenden Untersuchung bei Marcumar-Patienten unter Anturano nahezu doppelt so groß war wie bei Patienten ohne Marcumar, deutet auf einen in der Literatur beschriebenen urikosurischen Effekt der Coumarine selbst hin.

Einen urikosurischen Effekt der Coumarine entdeckten unter anderen Sougin-Mibashan (84), Thompson (87) und Christensen (12). Bei einer Untersuchung von Christensen verursachte eine einmalige Dicoumarol-Dosis von 400 bis 500 mg bei 4 Patienten eine erhöhte Harnsäure-Ausscheidung. Sowohl die Harnsäure-Clearance als auch das Verhältnis Harnsäure-Clearance zu Kreatinin-Clearance zeigte erhöhte Werte. Christensen gibt an, daß der Mechanismus des urikosurischen Effekts der Dicoumarole noch ungeklärt sei. Er hält es für möglich, daß ein Metabolit der Dicoumarole urikosurische Wirkung entfaltet.

Ein weiteres Untersuchungsergebnis stützt die Vermutung, daß Marcumar im vorliegenden Fall urikosurisch gewirkt hat. Unter Colfarit kam es bei den Marcumar-Patienten zu einem Harnsäure-Abfall (statistisch nicht signifikant) um 18 %, bei den nicht marcumarisierten Probanden zu einem Harnsäure-Anstieg um 5,24 %. Es wäre eigentlich auch ein Anstieg des Harnsäurewerts bei den Marcumar-Patienten unter Colfarit zu erwarten gewesen, da Oyer (67), Krakoff (49) und Yü (98) unter anderen beschreiben, daß ASS in kleiner Dosierung (im vorliegenden Fall 1,5 g pro Tag) harnsäureretinierend wirkt. Nach Krakoff ist eine urikosurische Wirkung mit Salicylaten erst ab einer Dosierung von 3 g pro Tag zu erreichen. Daß es bei den Marcumar-Patienten

sich auf: Hyperurikämie geht einher mit gesteigerter Thrombozyten-Aggregation, diese wiederum löst vermehrten Thrombozyten-Verbrauch aus. Das Knochenmark liefert überstürzt Blutplättchen nach, der Harnsäurespiegel steigt noch weiter an, die Aggregation nimmt noch mehr zu.

Riddle (71) wies im Elektronenmikroskop nach, daß die Blutplättchen, sobald sie überhöhten Harnsäurewerten ausgesetzt werden, Oberflächenaktivitäten zeigen, Pseudopodien ausbilden und aggregieren. Sowohl bei Herzinfarkt-Patienten (28) als auch bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten (50, 76) als auch bei cerebralen Atheromatosen sind überhöhte Harnsäurewerte gefunden worden. Rondier (72) weist darauf hin, daß bei diesen drei Krankheitsbildern der Risikofaktor Harnsäure nicht gleich zu bewerten ist. Besonders häufig sei eine Hyperurikämie mit Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten vergesellschaftet.

In einer Studie von Kramer (50) an 351 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen war bei 20,3 % der untersuchten Personen eine Hyperurikämie vorhanden. Die Höhe des Harnsäurespiegels war proportional der Schwere der Erkrankung. Bei 25 von 45 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen fand Seitanidis (76) einen überhöhten Harnsäurewert.

Die flankierenden Viskositäts- und Hämatokritmessungen der vorliegenden Untersuchung entbehren der statistischen Signifikanz. Nur bei den Marcumar-Patienten unter Colfarit (Tab. 15, 19) verlaufen Viskositäts- und Hämatokritergebnisse gleichsinnig. Sie nahmen niedrigere Werte an. Bei allen anderen Gruppen war zwar ebenfalls die Viskosität unter den Testmedikamenten erniedrigt (Tab. 12, 13, 14, 15). Die Hämatokritwerte zeigen aber keine gleichsinnige Tendenz. Der Viskositätswert vor Beginn der Anturano-Einnahme lag bei 7 Marcumar-Patienten unter der Norm (Tab. 13, Spalte 1).

Wie im Teil Aggregationsgeschehen beschrieben, schafft eine erniedrigte Viskosität ein Milieu, in dem die Blutplättchen weniger zur Aggregation gereizt werden. Die Frage, ob Antikoagulantien die Viskosität des Bluts senken können, wurde bisher in der Literatur nicht einheitlich beantwortet. Bei einem in-vitro-Versuch wies Mayer (53) nach, daß die Vollblutviskosität durch Zugabe von gereinigtem Heparin oder EDTA nicht verändert wird, wohl aber durch Kaliumoxalat in einer Konzentration von 2,5 mg / 1 ml. Pavlovskii (68) maß die Viskosität von 65 Patienten, die postoperativ Heparin, anschließend ein Dicoumarol oder das Antikoagulantium Phenindione verordnet bekamen. Sowohl durch Heparin als auch durch die indirekt wirkenden Antikoagulantien vom Dicoumaroltyp wurde bei dieser Untersuchung die Viskosität gesenkt. Besonders auffällig war die Senkung der Viskosität bei Patienten, die vorher überhöhte Werte hatten.

Pavlovskii beobachtete als Folgeerscheinung der gesenkten Viskosität eine Beschleunigung der Durchblutung im Kapillar-

bereich. Er schloß aus seinen Beobachtungen, daß die durch Antikoagulantien erzielte niedrigere Blutviskosität großen prophylaktischen Wert zur Vermeidung von intraarteriellen Thromben besitzt.

Bei der vorliegenden Untersuchung ist es denkbar, daß sich zu den günstigen Bedingungen der erniedrigten Harnsäurewerte noch die gesenkte Viskosität bei Marcumar-Patienten gesellte und so das PAT-Ergebnis günstig beeinflußte.

Therapeutische Konsequenzen

Unter Colfarit meldeten 5 Marcumar-Patienten und 3 nicht marcumarisierte Patienten Nebenwirkungen. Sie klagten über Nasen- beziehungsweise Zahnfleischbluten oder über Magenschmerzen und mußten deshalb den Colfaritversuch abbrechen. Obwohl die Quickwerte der Patienten unter Anturano durch die Potenzierung der antikoagulierenden Wirkung des Marcumar ebenfalls auf eine Blutungsgefahr hindeuteten, klagte keiner der Patienten unter Anturano über Nebenwirkungen. Falls Anturano oder Colfarit kombiniert mit Marcumar verordnet werden soll, bedarf es der sorgfältigen Quickkontrolle des Patienten und bei Anturano eines Abstimmens der Dosis auf die Marcumar-Dosis.

Die Bewertung der hämorrhagischen Diathesen unter ASS ist in der Literatur nicht einheitlich. Die Palette der Deutungsversuche der Blutungsneigung unter ASS reicht von einem vermuteten systemischen Effekt auf die Blutgerinnung bis zu lokalen Noxen.

Die Auswirkungen von ASS auf die Hämostase sind individuell verschieden und kaum objektivierbar. Quick (70) beschrieb

eine Verlängerung der Blutungszeit, die sich 2 Stunden nach Gabe von 1,3 g ASS bemerkbar machte. Bei Patienten mit Willebrand Syndrom genügen schon 0,65 g ASS, um die Blutungszeit zu verlängern. Diese Beobachtung wurde Grundlage des ASS-Toleranz-Tests, der bei Verdacht auf ein Willebrand Syndrom angewandt wird. Weiss (93) beobachtete mit Hilfe des Gastroskops die Magenschleimhaut von 30 Probanden vor und nach Applikation von ASS-Tabletten. Er vertritt die Auffassung, daß die Noxen lokalisiert und als direkte Verletzung der Kapillaren in der lamina propria zu charakterisieren sind. Soloway (83) vermutet, daß die Magenschleimhaut durch ASS erodiert wird und so die empfindlichen Blutgefäße unter der Mucosa ungeschützt zu liegen kommen.

Gastrointestinale Blutungen sind unter Anturano nicht beschrieben, wohl aber als seltene Komplikationen die Verschlimmerung eines peptischen Ulkus (49) oder die Störung der Hämatopoese (98). Von der Muttersubstanz des Anturano, dem Phenylbutazon, sind bei unkontrollierter Kombination von Marcumar und diesem Entzündungshemmer Todesfälle beschrieben (30). Ein Abwägen der beiden Testmedikamente Anturano und Colfarit in Bezug auf eventuelle Blutungskomplikationen erbringt für keines der beiden Medikamente den Vorzug.

Des Rätsels Lösung bei der kombinierten Verordnung von Anturano und Marcumar liegt nicht in einer einfachen Dosisreduzierung des Marcumar. Diese ist nur in den ersten Tagen der Konkurrenzmedikation sinnvoll. In der Regel tritt die potenzierende und die Coumarine aus der Eiweißbindung verdrängende Wirkung des Anturano nach einem Tag ein und erreicht nach 3 - 5 Tagen ihr Maximum. Die Verdrängung aus der Eiweißbindung aber steigert den freien

Anteil der Coumarine und damit ihre Metabolisierungsrate (32). Mit der erhöhten Metabolisierung verkürzt sich die Halbwertszeit der Coumarine. Die täglich aus dem Plasma eliminierte Menge übersteigt daher zunächst bei unveränderter Marcumar-Dosis die neu aufgenommene, bis sich nach 7 bis 10 Tagen ein neues Fließgleichgewicht einstellt (32). Eine andauernde Dosisreduzierung des Marcumar während der gemeinsamen Verordnung mit Anturano hätte also zur Folge, daß die antikoagulierende Wirkung des Marcumar ausbliebe. Erschwert wird das Abschätzen der genauen Marcumar-Dosis durch den Umstand, daß es genetische Faktoren gibt, die eine unterschiedliche Metabolisierung der oralen Antikoagulantien bedingen (32).

Die Meßergebnisse der Prothrombinzeit nach Quick im vorliegenden Versuch decken sich mit den von Gugler (32) und Koch-Weser (48) gefundenen Tatsachen. Nachdem die verdrängende Substanz (Anturano) zunächst die Coumarinwirkung potenziert und damit eine effektive Überdosierung verursacht hatte, wirkten sich die erhöhte Metabolisierungsrate zum einen und das Absetzen des Anturano zum andern aus. Jetzt waren wiederum 97 - 99 % der Coumarine in der ineffektiven Eiweißbindung, aus der sie nichts mehr verdrängte. Folglich kam es zu einer effektiven Unterdosierung des Marcumar und zu einem Anstieg des Quickwerts um 32,60 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Anturano-Einnahme ($p > 0,005$).

Anturano konnte bei der vorliegenden Untersuchung das PAT-Testergebnis von Marcumar-Patienten beeinflussen. Es ist ein bewährtes Urikosurikum und vermag daher einen entscheidenden Reiz- und Risikofaktor für die Thrombozyten-Aggregation auszuschalten, nämlich die Hyperurikämie. Außerdem vermag Anturano die Wirkung des Marcumar zu potenzieren.

Falls es gelingt, die Marcumar- und die Anturano-Dosis sinnvoll aufeinander abzustimmen und den Patienten ständig zu kontrollieren, könnte die Potenzierung der Marcumar-Wirkung bei besonders schwierigen Fällen von rezidivierenden Thrombosen erwünscht sein. Obgleich Colfarit bei dieser Untersuchung eine größere Wirktiefe auf den PAT gezeigt hat, ergeben sich somit auch Überlegungen für einen therapeutischen Einsatz von Anturano als Aggregationshemmer bei Patienten mit rezidivierenden Thrombosen, die außerdem unter Hyperurikämie leiden.

Es könnte naheliegend erscheinen, an eine kombinierte Verordnung von Anturano und Colfarit zu denken, um die Vorteile eines jeden der beiden Medikamente auszunützen. Doch dies ist nicht möglich. Yü (97) und Oyer (67) berichten über eine gegenseitige Unterdrückung der urikosurischen Wirkung von Salicylaten und Sulfinpyrazonen. Die ASS blokkiert den inhibitorischen Effekt des Anturano auf die tubuläre Reabsorption der Harnsäure. Verordnet man beide Medikamente kombiniert, so konkurrieren sie um die tubuläre Sekretion. Es wird wesentlich weniger Harnsäure ausgeschieden als ohne Medikation. Mit einem erhöhten Harnsäurespiegel oder einem unverändert hohen Spiegel hätte man das Gegenteil der Therapieabsicht erreicht, nämlich eine Thrombosegefährdung des Patienten.

Von Anturano sind vier Tatsachen bekannt:

1. es ist ein bewährtes Urikosurikum,
2. es beeinflußt die Blutplättchen-Überlebenszeit günstig,
3. es potenziert die Marcumar-Wirkung,
4. bei der vorliegenden Untersuchung kam es unter Anturano bei den Marcumar-Patienten zu einer sehr signifikanten Normalisierung des PAT-Ergebnisses.

Ein abschließendes Urteil über Anturano und seinen Einsatz als Aggregationshemmer ist aufgrund dieses Kleinversuchs und der Literaturveröffentlichungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

Von dem Urikosurikum Anturano war bisher nur eine thrombozytenbezogene Wirkung bekannt; Anturano verlängert die Überlebenszeit der Blutplättchen und reduziert ihren Turnover. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde - soweit ersichtlich - zum ersten Mal nach einer direkten Beeinflussung der Thrombozyten-Aggregation durch dieses Medikament geforscht. Es stellten sich 22 ambulante Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München, von denen 14 unter Marcumar-Langzeit-Therapie standen, für einen fünfwöchigen empirischen Kleinversuch zur Verfügung. Die Probanden nahmen zwei Wochen lang eine Tagesdosis von 0,8 g Anturano und nach einer freien Woche zu Vergleichszwecken eine Woche lang eine Tagesdosis von 1,5 g Colfarit, dessen aggregationshemmende Eigenschaft erwiesen ist. Die wöchentlich jeweils am gleichen Tag entnommenen Blutproben wurden auf der Grundlage des von Breddin entwickelten Blutplättchen-Agglutinationstests (PAT) ausgewertet. Flankierend wurden hierbei der Harnsäurespiegel, die Viskosität und der Hämatokrit sowie zusätzlich bei den Marcumar-Patienten auch die Prothrombinzeit nach Quick gemessen.

Die Meßreihen erbrachten unterschiedliche Ergebnisse für die Patienten mit und ohne Marcumar. Die Thrombozyten-Aggregation nahm statistisch signifikant nur bei den marcumarisierten Patienten ab. Die PAT-Werte sanken hier im Mittel unter Anturano um 17,81 % und unter dem Kontrollmedikament Colfarit sogar um 31,08 %. Anturano erwies sich somit als halb so wirksam wie Colfarit. Bemerkenswerterweise ging mit der Aggregationshemmung eine verstärkte, allerdings statistisch nicht signifikante Antikoagulantienwirkung des Marcumar einher. Ein Zusammenhang zwischen Aggregation und Antikoagulation erscheint nach den vorliegenden Meßergebnissen nicht ganz abwegig.

Auch die Entwicklung der Harnsäurewerte verlief bei den marcumarisierten Patienten gleichsinnig. Statistisch signifikant sank der Harnsäurespiegel allerdings nur unter Anturano. Obgleich sich keine statistische Korrelation zwischen den Harnsäure- und den PAT-Werten ergab, wird eine Beeinflussung der Aggregation durch den Harnsäuregehalt des Blutes vermutet. In der Literatur ist nämlich für den umgekehrten Tatbestand der Hyperurikämie vielfach eine verstärkte Aggregation der Thrombozyten belegt.

Bei der Gruppe der nicht marcumarisierten Patienten konnte kein signifikantes Absinken der PAT-Stufen beobachtet werden. Unter Anturano blieb der PAT-Wert im Mittel nahezu konstant; unter Colfarit fiel er um 10,81 %. Der Harnsäurespiegel sank unter Anturano, stieg jedoch unter Colfarit, wobei $p < 0,05$.

Die Meßergebnisse des Hämatokrit und der Viskosität lassen sowohl bei den Patienten mit wie bei den Patienten ohne Marcumar statistische Signifikanz vermissen.

Über die therapeutische Verwendung von Anturano als Aggregationshemmer ist ein abschließendes Urteil aufgrund der vorliegenden Untersuchung zwar noch nicht möglich. Gleichwohl kann an den vorsichtigen Einsatz von Anturano bei solchen Patienten gedacht werden, die gleichzeitig an Hyperurikämie und an einer obliterierenden Angiopathie leiden. Bei der Kombination von Marcumar und Anturano ist eine sorgfältige Kontrolle der Prothrombinzeit nach Quick unerläßlich, um die Patienten vor einer Blutungsgefahr zu bewahren.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) AL-MONDHIRY M. A. and SPAET T. H.

Acetylation of human platelets by aspirin
Fed. Proc. 28: 576, 1969

(2) BARTHELS M. und POLIWODA H.

Gerinnungsanalysen. Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrollen
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1975

(3) BEGG T. B., HEARNS J. B.

Components in blood viscosity. The relative contribution of hematocrit, plasma fibrinogen and other proteins
Clin. Sci. 31: 87, 1966

(4) BLAKELY und GENT

Platelts, drugs and longevity in a geriatric population.
In: Hirsh, J. ed., Karger Basel (in print)
Platelets, Drugs and Thrombosis

(5) BOLLINGER A., LÜTHY E.

On the rheological significance of whole blood viscosity
Zbl. Phlebol. 6: 4, 1967

(6) BORN, G. V. R.

Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal
Nature 194: 927, 1962

(7) BREDDIN K., SCHARRER I., SCHEPPING M.

Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Acetylsalizylsäure. Experimentelle und klinische Ergebnisse
M.Med.Wochenschr. 40: 1284, 1971

(8) BREDDIN K., BAUKE J.

Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten
Blut 11: 144, 1965

(9) BROWN J. H., MACKEY H. K., RIGGILO D. A.

A novel in vitro assay for antiinflammatory agents blased on stabilization of erythrocytes
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125: 837, 1967

(10) BURNS J. J., YÜ T. F., RITTERBRAND A., PEREL J., GUTMAN A. B., BRODIE B. B.

A potent new uricosuric agent, the sulfoxide metabolite of the phenylbutazone analogue, G - 25671
J. Pharmacol. Exp. therap. 119: 418, 1957

(11) CASTALDI P. A.

Prophylactic agents for thrombosis
Drugs 9: 1, 1975

(12) CHRISTENSEN F.

Uricosuric effect of dicoumarol
Acta Med. Scand. Vol. 175, fasc. 4: 461, 1964

(13) COCHRAN J. B.

Further observations on the metabolic stimulating effect of salicyclate
Brit. Med. J.: 1954/I, 733

(14) DAY H. J. HOLMSEN H. und HOVIG T.

Subcellular particles of human platelets
Scand. J. Haematol. Suppl. 7: 1: 35, 1969

(15) DAYTON PETER G. u.a.

Metabolism of sulfinpyrazone (Anturane) and other thio-analogues of phenylbutazone in man
J. Pharm. Exp. Ther. 132: 287, 1961

(16) DIDISHEIM P., KAZMIER F. J., FUSTER V.

Platelet inhibition in the management of thrombosis
Thromb. Diath. Haemorrh. 32: 21, 1974

(17) DIETERLE W. u.a.

Biotransformation and pharmacokinetics of sulfinpyrazone (Anturan) in man
Europ. J. clin. Pharmacol. 9: 135, 1975

(18) DINTENFASS L.

Viscosity and clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions
Circ. Res. 14: 1, 1964

(19) DINTENFASS L.

A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes
Arch. Intern. Med. 118: 427, 1966

(20) DINTENFASS L.

Some rheological factors in the pathogenesis of thrombosis
The Lancet August 21, 1965: 370

(21) DINTENFASS L., JULIAN D., MILLER G.

Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusions and arterial thrombosis
Am. Heart. J. 7: 587, 1965

(22) DORMANDY J. A. u.a.

Prognostic significance of rheological and biochemical findings in patients with intermittent claudicatio
Brit. Med. J. 4: 581, Dec. 1973

(23) EHRLY A. M.

Circadian rhythm of human blood viscosity
Biorheology 10: 577, Dec. 1973

(24) EISENBERG S.

Blood viscosity and fibrinogen concentrations following cerebral infarction
Circulation 33: Suppl 2, 10, 1966

(25) EVANS G. u.a.

The effect of acetylsalicylic acid on platelet function
J. Exp. Med. 128: 877, 1968

(26) EVANS G.

Anfälle von Amaurose und zerebraler Ischämie vermindern
58. Clin. Kongr. of the Amer. Coll. of Surgeons
Med. Tribune 7, 45a: 37, 1972

(27) EVANS G., GENT M.

Effect of platelet suppressive drugs on arterial and venous thromboembolism.
in: Hirsch J., Cade J. F., Gallus A. S. u.a., Platelets, Drugs and Thrombosis, Symp., Hamilton Ont. 16. - 18.10.1972, Basel etc.: Karger 1975, S. 258

(28) GERTLER M. M.

Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease
Ann. Int. Med. Vol 34: 1421, 1951

(29) GLENN E. MYLES, WILKS JOHN, BOWMAN BARBARA J.

Platelets, prostaglandins, red cells, sedimentation rates, serum and tissue proteins and non-steroidal
Antiinflammatory Drugs (36893)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 141: 879, Dec.72

(30) GOOSSENS N.

The effect of antiinflammatory drugs on the blood coagulation system
Sonderdruck aus
Selected therapeutic problems in rheumatoid arthritis
International Symposion, Geneva 29.11. - 2.12.1973
Ed. Fallet G. H. and Fischer T. L.
Urban und Schwarzenberg München, 1974
Seite 12-20

(31) GORDON R. J.

Potential Significance of Plasma Viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia
Am. Heart J. 87: 175, Feb. 1974

(32) GUGLER R.

Beeinflussung der Wirkung oraler Antikoagulantien durch andere Pharmaka
Med. Welt 25: 12, Jan. 1974

(33) HANSEN O. E.

Hyperuricemia, gout and atherosclerosis
Am. Heart J. Vol. 72 number 4: 570, 1966

(34) HANSEN O. E.

Acute gouty arthritis provoked by cerebrovascular disease
Acta Med. Scandi. Vol. 178 Teil 4: 423, 1965

(35) HASELOFF-HOFFMANN

Kleines Lehrbuch der Statistik
Vierte Auflage, De Gruyter Berlin, 1970

(36) HEILMEYER L. und KÄHLER H. J.

Die Entzündung und ihre Steuerung
Helvetica Medica Acta
Suppl. 40 1962, Benno Schwabe und Co. Verlag
Basel - Stuttgart, 1962

(37) HESS H., MARSHALL M., MALLASCH M.

Zur Pathogenese obliterierender Arteriopathien
Med. Welt 25 (N. F.): 1180, 1974

(38) HESS H.

Neue Überlegungen zur Pathophysiologie obliterierender Angiopathien
Fortschr. d. Med. 20-21 und 24/70: 833-838, 923-928. 88. Jahrg., 1970

(39) HESS H.

Die Antikoagulantien- und Fibrinolyse-Behandlung bei arteriellen Gefäßverschlüssen
Therapiewoche 17, 41: 1617, 1967

(40) HESS H.

Früherkennung und Frühbehandlung peripherer Durchblutungsstörungen
Ärztl. Praxis, Sonderdruck Jhrg. 20: 889, 1973

(41) HIRSH J.

Platelets
Can. Med. Ass. J. 108: 416, 1973

(42) HOROWITZ H. I. und SPIELVOGEL A. R. in:

Bang U., Beller F. K., Deutsch E., Mammen E. F.

Thrombosis and Bleeding Disorders
Theory and Methods
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1971

(43) HOROWITZ H. I. und FUJIMOTO M. M.

Association of factors XI and XII with blood platelets
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 187, 1965

(44) HOVIG T.

The ultrastructure of blood platelets in normal and abnormal states
Ser. Haematol. I: 2: 3, 1968

(45) INGLOT A. D., WOLNA E.

Reactions of non-steroidal antiinflammatory drugs with the erythrocyte membrane
Biochem. Pharmacol. 17: 269, 1968

(46) KAEGI A. u.a.

Arteriovenous-shunt thrombosis. Prevention by sulfinpyrazone
New Engl. J. Med. 290, 6: 304, 1974

(47) KALBHEN D. A., GELDERBLOM P., DOMENJOZ R.

Effects of antirheumatic drugs on human erythrocyte membrane
Pharmacology, 3: 353, 1970

(48) KOCH-WESER JAN

Drug interactions with coumarin anticoagulants
New Engl. J. Med. 285 Nr. 9: 487, 1971

(49) KRAKOFF I. H.

Clinical pharmacology of drugs which influence uric acid production and excretion
Clin. Pharmacol. Ther. 8: 124, 1967

(50) KRAMER D. W.

Metabolic influences in vascular disorders with particular reference to cholesterol determinations in comparison with uric acid levels
Angiology 9: 162, 1958

(51) KUSCHINSKY G. und LÜLLMANN H.

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
6. überarbeitete und erweiterte Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974

(52) MARCUS A. J. u.a.

Studies on human platelet granules and membranes
J. Clin. Invest. 45: 14, 1966

(53) MAYER G. A. u.a.

Blood viscosity and in vitro anticoagulants
Am J. Physiol. 208 (4): 795, 1965

(54) MAYER G. A.

Blood viscosity in healthy subjects and patients
with coronary heart disease
Can. Med. Ass. J. 91: 951, 1964

(55) Mc DONALD J.

Platelet size in relation to platelet age
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 115: 684, 1964

(56) MIGNE J. u.a.

Etude comparee de l'activite anti-aggregante
plaquettaire de plusieurs anti-inflammatoires
Therapie 28: 861, 1973

(57) MURATOVA J., ROUBAL Z., TRCKA V.

In vivo effects of dicoumarol derivates on
platelet behaviour
Acta Univ. Carol. Med. Monogr. 53, 1972

(58) MUSTARD J. F. u.a.

Blood coagulation and platelet economy in
subjects with primary gout
Can. Med. Ass. J. 89: 1207, 1963

(59) MUSTARD J. F., ROWSELL H. C., SMYTHE H. A.

The effect of sulfinpyrazone on platelet economy and thrombus formation in rabbits
Blood 29: 859, 1967

(60) MUSTARD J. F., PACKHAM M. A.

Factors influencing platelet function. Adhesion, release, and aggregation
Pharmacol. Rev. 22: 97, 1970

(61) NACHMAN R. L.

Platelet proteins
Seminars Hematol. 5: 18, 1968

(62) NELIUS D.

Änderungen der Antikoagulantientoleranz-II. Einfluß von Herzinsuffizienz und den dabei angewandten Pharmaka
Alternsforschung 28/4: 363, 1974

(63) NEWLAND H.

Antagonism of the antithrombotic effect of warfarin by uric acid
Am. J. Med. Sci. 256: 44, 1968

(64) NEWLAND H. R.

Blood uric acid levels and ADP induced platelet aggregation in the rat
Fed. Proc. 27: 321, 1968

(65) O'BRIEN J. R., OXON D. M., u.a.

Effects of salicylates on human platelets
The Lancet: 779, April 1968

(66) O'BRIEN J. R. und JAMIESON S.

A relationship between platelet volume and platelet number
Thromb. Diath. Haemorr. 31: 363, 1974

(67) OYER J. H., WAGNER S. L., SCHMID F. R.

Suppression of salicylate-induced uricosuria by phenylbutazone
Am. J. Med. Sci. 251: 1, 1966

(68) PAVLOVSKII D. P.

Effect of anticoagulants on blood viscosity, circulation time and the capillaroscopic picture
Terapevticheskii Arkhiv, vol 37, no 3, p. 56, 1965
translated in:
Fed. Proc. Trans. Suppl. 25: T 367, 1966

(69) PIERSON R. N. u.a.

Aspirin and gastrointestinal bleeding. Chromate blood loss studies
Am. J. Med. 31: 259, 1961

(70) QUICK A. J.

Salicylates and Bleeding: The aspirin tolerance test
Am. J. Med. Sci. 252: 265, 1966

(71) RIDDLE J. M. u.a.

Platelets in primary gout - an electron microscopic study
Fed. Proc. 28: 509, 1969

(72) RONDIER J., CAYLA J., DELBARRE F.

Dyspurinies et Atherosclerose
Coeur et medicine interne Tome XII,
numero 4: 467, 1973

(73) ROUBAL Z., GRIMOVA J., NEMECEK O., CEPELAK V.

Effects of non-steroidal antiinflammatory agents and some dicoumarol derivates
on platelet aggregation, fibrinolysis
and stabilization of cell membranes in vitro
Acta Med. Monogr. Medica Univ. Carol. 53: 229, 1972

(74) SACHS L.

Statistische Auswertungsmethoden
2. neubearbeitete und erweiterte Auflage
Springer-Verlag Berlin, 1969

(75) SEEMAN P., WEINSTEIN J.

Erythrocyte membrane stabilization by
tranquilizers and histamines
Biochem. Parmacol. 15: 1737, 1966

(76) SEITANIDIS B. u.a.

Hyperuricemia in patients with peripheral
arterial occlusive disease
Angiology 25: 257, April 1974

(77) SEITZ L.

Untersuchungen mit dem Plättchenagglutinationstest nach Breddin und Bauke vorwiegend bei peripheren Durchblutungsstörungen mit besonderer Berücksichtigung der Marcumarbehandlung und des Rauchens
Inaugural Dissertation München 1966

(78) SHINAGAWA T.

Studies on atherosclerosis, mainly about its
relationship with serum viscosity
Jap. Circ. J. 28: 324, 1964

(79) SIEGAL A. and LÜSCHER E. F.

Non-identity of the granules of human blood
platelets with typical lysosomes
Nature (London) 215: 745, 1967

(80) SIGELL L. T.

Drug interactions with anticoagulants
J. Am. Med. Ass. 214, II: 2035, 1970

(81) SMYTHE H. A. u.a.

Platelet economy and blood coagulation in gout
Arthr. Rheum. 5: 322, 1962

(82) SMYTHE H. A. u.a.

The effect of sulfinpyrazone (Anturano) on
platelet economy and blood coagulation in man
Can. Med. Ass. J. 92: 818, April 1965

(83) SOLOWAY J.

Drug induced bleeding
Am. J. Clin. Path. 61: 622, May 1974

(84) SOUGIN-MIBASHAN R.

Uricosuric action of ethyl-biscoumacetate
Lancet 1: 1191, 1955

(85) STEELE P. P., WEILY H. S. u.a.

Platelet survival in patients with rheumatic
heart disease
New Engl. J. Med. march 1974: 537

(86) STEELE P. P., WEILY S. H., GENTON E.

Platelet survival
in recurrent venous thrombosis
New Engl. J. Med: 1148, 1973

(87) THOMPSON G. R., MIKKELSEN W. M. und WILLIS P. W.

The uricosuric effect of certain oral
anticoagulant drugs
Arthrit. Rheum. 2: 383, 1959

(88) TRAUT E. F.

Specific vascular changes in gout
JAMA vol. 56 number 6: 591, 1954

(89) WEAVER J. P., EVANS A., WALDER D. N.

The effect of increased fibrinogen content on the viscosity of blood
Clin. Sci. 36: 1969

(90) WEBER E.

Grundriß der biologischen Statistik
Fischer Verlag Jena, 1961

(91) WEEKS J. R. u.a.

Relative activity of prostaglandines E_1, A_1, E_2 and A_2 on lipolysis, platelet aggregation, smooth muscle and the cardiovascular system
J. Pharm. Pharmacol 21: 103, 1969

(92) WEILY H. S., GENTON E.

Altered platelet function in patients with prosthetic mitral valves. Effects of sulfinpyrazon therapy.
Circulation 42, 5: 967, 1970

(93) WEISS ALEX u.a.

Aspirin and gastric bleeding. Gastroscopic observations with review of literature
Am. J. Med. 31: 266, 1961

(94) WEISS H. J., ALEDORT L. M., SHAUL KOCHWA

The effect of salicyclates on the hemostatic properties of platelets in man
J. Clin. Invest. 47: 2169, 1968

(95) WOLFSON W. Q.

A vascular disturbance as the local mechanism of the acute attack of gout. Its rapid reversal by adequete treatment with ACTH
J. Lab. Med. 38: 961, 1951

(96) YUE K. T. N., DAVIS J. W., ALDRIDGE E. G.

Effect of aspirin and benadryl on human platelet oxidative phosporylation and aggregation
Thromb. Diath. haemorrh. 30: 577, 1973

(97) YÜ T. F., DAYTON P. G., GUTMAN A. B.

Mutual supression of the uricosuric effects of sulfinpyrazone and salicylate: a study in interactions between drugs
J. Clin. Invest. Vol. 42, number 8: 1330, 1963

(98) YÜ T. u.a.

Milestones in the treatment of gout
Am. J. Med. 56: 676, May 1974

(99) ZAWILSKA K. et IZRAEL V.

Plaguettes et inflammation
Pathol. Biol (Paris) 21: 771, Sep. 1973

(100) ZUCKER M. B. und BORELLI I.

Reversibel alterations in platelet morphology produced by anticoagulants and by cold
Blood 9: 602, 1954

LEBENSLAUF

Am 3.1.1946 wurde ich in Bamberg geboren. Meine Eltern sind die Lehrerin Edeltraud Gollasch, geborene Savini, und der im Jahre 1964 verstorbene Brauereikaufmann Karl Hubert Gollasch. Seit 2.4.1968 bin ich mit dem Verbandsjuristen Dr. Heinrich Dülp verheiratet.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Bamberg trat ich 1956 in das Realgymnasium der Englischen Fräulein über und legte dort im Juli 1965 die Reifeprüfung ab. Bereits einen Monat vor dem Abitur hatte ich die Aufnahmeprüfung für die Fünfte Lehrredaktion der Deutschen Journalistenschule in München bestanden. Im unmittelbaren Anschluß an die mit Volontariaten bei verschiedenen Tageszeitungen und dem Bayerischen Rundfunk verbundene Journalistenausbildung war ich von Oktober 1966 bis Mai 1972 als Redakteurin in Würzburg (Main-Post) und München (ADAC-Zentralredaktion, Süddeutscher Verlag und BLV-Verlag) tätig.

Im Sommersemester 1972 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnmedizin und bestand im Frühjahr 1973 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Ab dem Wintersemester 1973/74 nahm ich auch das Studium der Medizin auf und legte im Frühjahr 1974 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Die zahnärztliche und die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1974.

Im Frühjahr/Sommer 1977 legte ich an der Universität München die zahnärztliche Prüfung ab; letzter Prüfungstag war der 13. Juli 1977.

München, im Juli 1977